

Современная концепция понятия «биологический возраст»

(А. Плакуев).

1. Общие понятия о «биологическом возрасте»

Процесс старения организма характеризуется многими морфологическими, функциональными и обменными изменениями, которые увеличиваются прямо пропорционально числу прожитых лет и это позволяет оценивать естественную степень постарения.

Биологическое старение — это процесс изменения живых систем во времени, вызывающий нарушения в их структуре и функции, которые приводят к уменьшению резервных возможностей большинства систем организма человека. Кроме того, он сопровождается формированием сцепленных с ним болезней, а также увеличением смертности.

Старение неизбежно и закономерно нарастает во времени, неизбежно ведет к сокращению приспособительных возможностей организма, увеличению вероятности смерти.

Для процесса старения характерны:

1) гегерохронность — различие во времени наступления старения отдельных тканей, органов и систем;

2) гетеротропность — неодинаковая выраженность процесса старения в различных органах, в различных структурах одного и того же органа

3) гетерокинетичность — различная скорость развития возрастных изменений в различных органах и системах;

И) гетерокатефтенность — разнонаправленность возрастных изменений (подавление одних и активация других процессов).

Такое понимание биологического старения имеет важное практическое значение, т. к. определяет основные подходы к продлению жизни человека: с одной стороны, путем сдерживания темпа старения, а с

другой – путем поддержания, развития и научно обоснованной стимуляции компенсаторных сил организма

Хорошо известно, что два индивида одного и того же календарного возраста могут резко различаться по выраженности признаков старения, что отражает его вариабельность и определяет необходимость выработки универсальных критериев оценки этого процесса. Одним из таких показателей является возраст, выраженный в биологическом масштабе времени (биологический возраст) [1,5,11,13,36,39, 46,50].

Понятие биологического возраста возникло в результате осознания неравномерности развития, зрелости и старения. Именно это явление служит причиной расхождения между хронологическим и биологическим возрастом организма. Первую работу по биологическому возрасту в отечественной литературе опубликовал П.Н.Соколов (1935), который по степени выраженности морщинистости кожи описал процедуру вычисления показателя биологического возраста.

Первый обзор по биологическому возрасту был опубликован в 1975 году Т.Л.Дубиной и А.Н.Разумовичем. В 1984 году подробное описание метода определения биологического возраста, доступное для применения другим исследователям, опубликовали В.П.Войтенко с соавт. Большой вклад в исследование биологического возраста в конце 20 века внесли сотрудники Пермской медицинской академии. В частности Л.М. Белозеровой (1998) было разработано четыре метода определения биологического возраста.

2. Современные представления об увеличении биологического возраста (старении) (старению).

Увеличение биологического возраста или старение можно определить как прогрессирующую с возрастом вероятность возникновения дегенеративных болезней, таких как рак, аутоиммунные заболевания,

сердечно-сосудистая патология и т.д., и смерти. Скорость процесса обусловлена как индивидуальной генетической программой, так и факторами окружающей среды, действующими в течение жизни на организм. Многочисленные исследования посвящены изучению зависимых от возраста биологических параметров и поиску тех, которые играют ключевую роль в старении и, соответственно, сформулировано много гипотез и теорий. Одна из гипотез рассматривает в качестве причины старения спонтанные мутации в соматических клетках. Действительно, ДНК определяет все основные клеточные функции, она чувствительна к действию различных физических и химических факторов, ее изменения передаются дочерним клеткам. Данная гипотеза подтверждается рядом клинических и экспериментальных фактов.

Во первых - у человека существуют наследственные синдромы преждевременного старения (прогерии). Такие заболевания встречаются чрезвычайно редко и их частота обычно не превышает 1 на 10 миллионов. Полагают, что наследование идет по аутосомно-рецессивному типу с неполной пенетрантностью. Выделяют две основные формы наследственных прогерий: синдром Хатчинсона-Гилфорда (прогерия детей) и синдром Вернера (прогерия взрослых). Оба синдрома проявляются ускоренным развитием обычных признаков естественного старения, однако в первом случае они начинают развиваться с рождения и больные редко доживают до 20 лет. Во втором случае ускоренное старение начинается с периода полового созревания и продолжительность жизни может достигать 30-40 лет [15]. Отмечают, что смерть наступает при характерных для глубокой старости явлениях угасания функций, либо от типичной возрастной патологии, включая рак, сердечную недостаточность, мозговые нарушения и другие заболевания. Недавно ген синдрома Вернера (WRN) был клонирован. С другой стороны оценить наследуемость долгожительства у человека возможно при исследовании его параметров у членов одной семьи, а также у

близнецов. Простые расчеты коэффициентов корреляции между продолжительностью жизни родителей и детей выявили крайне низкую, если вообще какую-либо наследуемость по этому признаку [8]. В исследовании, включающем 7000 взрослых людей, дольше жили потомки родителей с большей продолжительностью жизни. Лица, чьи родители прожили более 81 года, прожили по крайней мере на 6 лет больше тех, чьи родители умерли, не дожив до 60-летия .

Продолжительные исследования на монозиготных и гетерозиготных близнецах позволяют минимизировать роль факторов окружающей среды и продемонстрировать роль собственно генетических факторов. Было установлено, что у монозиготных близнецов даты смерти различаются не более, чем на 3 года в среднем, тогда как у двухяйцевых близнецов различие достигает более шести лет/ Таким образом, как считают А.И.Потапенко и А.П..Акифьев (1999), продолжительность жизни однозначно определяется генами, поскольку дифференцировка, характерные видовые признаки и работа систем репарации контролируются генами, по которым возможна селекция.

Ионизирующие излучения, а также факторы, модифицирующие ДНК, например, 5-бромдезоксисуридин также ускоряют процесс старения. Это доказано Э.С. Бауэром (1935) в исследованиях на экспериментальных животных. При этом молекулярные, цитологические и цитогенетические нарушения как при естественном, так и при индуцированном радиацией старении были аналогичны.

Имеется определенный параллелизм между отдаленными последствиями, возникающими непосредственно у облученных организмов и генетическими эффектами радиации, наблюдаемыми у потомства облученных родителей. Это - ухудшение общепатологического статуса, увеличение канцерогенного риска, нестабильность генома. В отличие от самих облученных организмов их потомство свободно от следов

непосредственного лучевого воздействия, но так же, как и облученные особи, несёт в своих соматических клетках индуцированные генетические повреждения, переданные через половые клетки родителей.

Наконец, при исследовании различных цитогенетических, мутационных и молекулярно-генетических нарушений в большинстве случаев было установлено, что их частота увеличивается с возрастом. Это касалось хромосомных aberrаций, микроядер, анеуплоидий, мутаций в гликофориновом локусе, разрывов ДНК и др. Структурные aberrации хромосом относятся к тому типу генетических нарушений, которые, несомненно, вносят свой вклад в многофакторный процесс старения. Нестабильные хромосомные aberrации - дицентрики, кольца, фрагменты - приводят к гибели клеток, стабильные - транслокации, инсерции, как известно, сопровождают онкогенез, а также могут влиять на жизненно важные функции клеток.

Показанное в многочисленных исследованиях увеличение частоты структурных мутаций под влиянием различных вредных факторов (радиация, химические соединения) позволяет рассматривать их как одну из возможных причин ухудшения здоровья людей в экологически неблагоприятных условиях.

В настоящее время довольно распространена точка зрения, согласно которой генетическая программа развития исчерпывается достижением репродуктивного успеха, то есть, рождением потомства и выживанием организма после завершения репродуктивной функции если и опосредовано геномом, то весьма косвенно [30]. Ряд недавних публикаций, касающихся связи между возрастом рождения детей и продолжительностью жизни родителей привлекли к этой проблеме пристальное внимание. В работе Т.Т.Perls и соавт. было показано, что женщины, которые прожили 100 и более лет, в 4 раза чаще рожали детей после 40 лет, чем те, которые

прожили не более 73 лет. По мнению авторов поздняя менопауза может быть фактором, способствующим долголетию.

В течение последних лет ведутся интенсивные разработки по поиску генов смерти и долголетия у человека. Schachter и соавт. (1994) предложили классификацию таких генов: 1) гены, гомологичные генам, определяющим долгожительство у животных других видов; 2) гены, участвующие в поддержании клеточного равновесия тканей и репарации; 3) гены, ответственные за развитие основных заболеваний, связанных со старением.

Было установлено, что ген *bcl-2* кодирует белки мембраны митохондрий и его функция проявляется в фенотипе бессмертия в тех клетках, где он экспрессируется [31]. Показано, что ген *bcl-2* блокирует программируемую клеточную смерть в клетках, что продлевает их жизнь. Было также обнаружено, что продукт гена *bcl-2* препятствует токсическому эффекту гидроксильных радикалов, защищая стареющие клетки от оксидативного стресса [57].

Ген белка *p53* также является чрезвычайно важным для контроля эволюции раковых клеток, ограничивая их неконтрольный рост и даже вызывая регрессию опухолей. Кроме этого он выполняет функцию удаления старых, нефункционирующих клеток тем самым предотвращая клеточное старение. Белок *p53* ведет себя как антионкоген: его введение в трансформированные клетки подавляет их неконтролируемую пролиферацию. Было установлено, что если нормальный *p53* участвует в контроле тканевого роста за счет активации генов, вовлеченных в подавление роста, его мутантные формы могут препятствовать этому процессу и инициировать образование опухолей. Мутации гена *p53* являются наиболее распространенными мутациями в клетках опухолей человека и были найдены в опухолях различной локализации [32].

Преждевременное старение является результатом последней фазы генетической программы, которая осуществляется на протяжении всего

периода эмбриогенеза, роста, развития и созревания. Старение можно рассматривать как период времени, в течение которого некоторые гены прекращают функционировать, а другие начинают экспрессироваться, что приводит к прекращению роста клетки. ДНК рассматривается как имеющая ограниченную способность к репликации (сама по себе), поэтому и репликация клетки ограничена. Цитоплазматическая аккумуляция «старческих» факторов или ингибиторов митоза лимитирует способность клетки пролиферировать. Многочисленные исследования поддерживают эту парадигму. В 1961 г. L. Hayflick и P. Moorhead представили данные о том, что даже в идеальных условиях культивирования фибробласты эмбриона человека способны делиться только ограниченное число раз (50 ± 10), после чего их способность к пролиферации исчерпывается. В таком состоянии они способны находиться длительное время. Данное свойство получило название «клеточное старение» («предел Хайфлика»), наследуется генетически и не зависит от условий культивирования клеток. Было продемонстрировано, что фибробласты «помнят» сколько делений они уже имели, даже если они были заморожены при 20 °С. Кроме того, фибробласты, полученные из тканей взрослых людей, обладают более низким потенциалом роста, чем из эмбриональной ткани. Аналогичные изменения выявлены у лиц с синдромами ускоренного старения (синдромы Вернера, Хатчинсона—Гилфорда, Дауна) по сравнению с «нормально» стареющими людьми. Эти данные подтверждают, что «предел Хайфлика» связан с запрограммированным ингибированием митотического потенциала в процессе терминальной дифференцировки клеток и может стать одним из важных биомаркеров старения [Халывкин А.В., 1998].

Стареющие клетки менее чувствительны к факторам роста и демонстрируют слабую способность реагировать на митогены. Однако до сих пор не ясно, сами ли по себе изменения ДНК вызывают старение, или это просто его побочный эффект. Вместе с тем, яркими подтверждениями

значения генетического контроля в процессе старения и являются синдромы преждевременного старения, включая прогерия Детей (синдром Хатчинсона—Гилфорда), синдромы Вернера (прогерия взрослых) и Дауна. Частота прогерий обычно не превышает 1 на 10 млн. Синдромы Хатчинсона—Гилфорда и Вернера проявляются ускоренным развитием обычных признаков естественного старения,

Дополнительным пространством для включения генетического механизма в старение является существование генов, которые обуславливают высокий риск возникновения различных хронических и дегенеративных нарушений. Многие заболевания, характерные для пожилых людей (СД, артрит, заболевания сердца, артериальная гипертензия и болезнь Альцгеймера) имеют генетический компонент.

Л. Оргелом (1963) предложена **теория накопления ошибок (соматической мутации)**, которая увязывает воедино генетические и негенетические причины старения. Согласно данной концепции, различного рода повреждающие воздействия (свободнорадикальное окисление, радиация, стрессы, вирусы и другие факторы) изменяют молекулы рибонуклеиновой кислоты (**РНК**), что приводит к синтезу «неправильных» белков. Если последние сами по себе служат звеном запрограммированной цепи биосинтеза (например, в случае ДНК-зависимой РНК-полимеразы), первоначальная ошибка распространяется. Белки с нарушенной структурой индуцируют синтез других «неправильных» РНК. Если бы в организме отсутствовали механизмы самоингибирования и подавления этих процессов, то при превышении критического уровня ошибок процесс развивался бы лавинообразно. Обычно системам организма удается установить некоторое равновесие уровня синтеза «неправильных» белков, и тем самым затормозить процесс старения. В настоящее время многие модификации белков, сопровождающих процесс старения, подробно изучены, и

установлено, что с возрастом удельная активность определенных ферментов значительно снижается в результате изменения их структуры.

А.М. Оловников в 1971 г. предложил теорию маргинотомии, согласно которой в соматических клетках при каждой репликации из-за особенностей функционирования ферментов репликации (ДНК-полимеразы) недореплицируются концы хромосом — теломеры. В конечном итоге в результате постоянного укорочения хромосом при каждом митозе недорепликация захватывает области генома, существенные для выживания клеток, что и приводит к гибели клеток и старению организмов [Потапенко А.И., Акифьев А.П., 1999].

Спустя 14 лет была открыта теломераза и установлено, что ее репрессия определяет клеточное старение в культуре («предел Хейфлика») в клетки больных с синдромом преждевременного старения имеют укороченные теломеры [Hayflick L., 1998]. Основной функцией теломеразы является контроль клеточного деления. При введении теломеразы в клетки фибробластов человека, которые в норме делятся /0—80 раз, они способны делиться 280 раз без каких-либо признаков патологии и старения.

В конечном итоге, скорость процессов старения определяется взаимодействием между генетическими факторами и многообразными изменениями окружающей среды.

Несмотря на то, что в настоящее время изучены различные патогенетические механизмы, приводящие к старению, они не могут объяснить многие изменения, наблюдающиеся у лиц пожилого возраста. Никакая отдельная теория не в состоянии это сделать. Старение ИИИЖНО рассматриваться, скорее, как многофакторный процесс, как взаимосвязь и взаимодействие множества событий, что и определяет продолжительность жизни и здоровье индивидуума. В настоящее время имеется больше вопросов, чем ответов, однако бурный процесс внедрения молекулярно-

генетических методов исследования, несомненно позволит дать ответы на большинство этих вопросов в ближайшем будущем.

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти человека. За последние 25 лет получены данные о том, что такие факторы риска ИБС, как высокий уровень сывороточного холестерина и артериальная гипертензия являются генетически зависимыми. Высокий уровень фибриногена, гомоцистеина, липопротеина также в основе своей содержит генную мутацию. Гены аполипопротеина Е (АпоЕ) и ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) играют важную роль в липидном метаболизме, а поскольку белки АпоЕ участвуют в создании, секреции, транспорте и связывании макромолекулярных липопротеидных комплексов, то они непосредственно влияют на продолжительность жизни. Три обычных изоформы АпоЕ: Е2, Е3, Е4 кодируются соответственно аллелями 2, 3 и 4. В то время, как изоформа Е4 ассоциирована с высоким уровнем холестерина в крови и связана с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС), относительно редкая изоформа Е2 связана с менее высоким уровнем холестерина крови. Высокая частота 2 аллелей у столетних предполагает, что Е2 может оказывать защитное влияние в виде снижения уровня холестерина, что вторично влияет на заболеваемость ИБС. Кроме того, АпоЕ и, в частности, его вариант АпоЕ4 вовлечены в патогенез болезни Альцгеймера. Предполагается, что болезнь Альцгеймера развивается, поскольку АпоЕ4 вариант вреден для нейронов, лишая их нормальной защиты от нейродегенерации. Показано, что у носителей двух Е4 аллелей болезнь Альцгеймера развивается в среднем на 15 лет раньше, чем у носителей двух Е3 аллелей. Тем не менее, у столетних с полиморфизмом 4/4 деменции не наблюдалось. Возможно, что АпоЕ4 связывается с другими внутри- и внеклеточными компонентами, что может играть роль в развитии ИБС [24]. Среди множества генетических детерминированных факторов риска ИБС можно выделить следующие:

- концентрация общего холестерина сыворотки, липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина В.
- содержание холестерина КГДГ и аполипопротеина А
- содержание триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности
- рецепторная активность липопротеидов низкой плотности
- уровень фибриногена
- уровень экстрадиола
- активность ангиотензинпревращающего фермента

О важной роли генетических факторов в возникновении СД свидетельствует этиологическая классификация, принятая Американской диабетической ассоциацией [Балаболкин М.И. и соавт., 2000], которая включает в себя:

1. СД тип 1 (деструкция р-клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности):

А. Иммуно-опосредованный или аутоиммунный диабет. Б. Идиопатический.

2. СД тип 2 (от преимущественно инсулиновой резистентности с относительной или умеренной инсулиновой недостаточностью до преимущественного дефекта секреции инсулина с резистентностью к инсулину).

3. Другие специфические типы диабета:

А. Генетические дефекты р-клеток.

Б. Генетические дефекты действия инсулина.

В. Болезни экзокринной части поджелудочной железы.

Г. Эндокринопатии.

Д. Диабет, индуцированный лекарствами или химикатами.

Е. Инфекции.

Ж. Необычные формы иммуно-опосредованного диабета.

4. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом.

5. Гестационный СД.

Генетическая предрасположенность к СД тип 1 (ИЗСД) обусловлена главным образом мутациями генов на коротком плече хромосомы 6, либо вблизи участка главного комплекса гистосовместимости (HLA), и опосредована каким-либо аутоиммунным механизмом, запускаемым специфическими инфекциями. Если генетическая предрасположенность к СД тип 1 связана с определенными генами HLA-системы, то при СД тип 2 этой связи не наблюдается. В последние годы установлено, что у больных, страдающих СД тип 1, чаще выявляются 2 антигена HLA: HLA-B8 и HLA-B15, причем в западноевропейских популяциях этот тип диабета сочетается со специфическими аллелями HLA-B8 и HLA-B15, тогда как в США — HLA-B8. Возможность развития диабета в 2,5-3 раза выше у лиц, имеющих антигены HLA-B15 и HLA-B8 (одновременное наличие HLA-B15 и HLA-B8 увеличивает риск заболевания в 8—9 раз), по сравнению с лицами, не имеющими указанных антигенов.

Наследование ИЗСД, вероятно, определяется группой генов, а не одиночным геном; возможно также, что определенная группа генов высокого риска обеспечивает рецессивный тип наследования. Нельзя исключить, что имеются два гена (или две группы генов), способствующие развитию болезни, детерминируя предрасположенность Р-клеток поджелудочной железы к повреждению. Все эти данные свидетельствуют о реальности полигенного типа наследования диабета тип 1.

Наследование предрасположенности к СД тип 1 — сложный процесс, и в передачу предрасположенности или резистентности к диабету вовлечены несколько генов HLA-системы. Более того, различные аллели одного и того же гена сочетаются с разными патогенетическими механизмами и различные гаплотипы — с разной предрасположенностью к СД тип 1. Наиболее часто предрасположенность к СД тип 1 сочетается со следующими гаплотипами: HLA-DR3, HLA-DQw2 (или HLA-DQB1*0201) и HLA-DR4, HLA-DQw8 (или HLA-DQB1*0302). Дальнейшие исследования позволили несколько детализировать локализацию генов и установить более четкую ассоциацию СД тип 1 с генами локуса DQA1*0501-DQB1*0302. Аллель DQB1*0302 - в 57 положении b-цепи локуса DQ отсутствует аспарагиновая кислота. Аллель DQA1*0501 — в 52 положении a-цепи локуса DQ имеется остаток аргинина.

Не смотря на то, что до сих пор нет единого мнения относительно роли генов системы HLA в развитии СД, тем не менее, признано, что они могут опосредовать предрасположенность к заболеванию или осуществлять протективное действие. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что в различных этнических группах предрасположенность к СД тип 1 сочетается с некоторыми гаплотипами генов системы HLA. Это позволяет считать, что предрасположенность к СД тип 1, сочетающаяся с определенными генами HLA, является комплексной. Вероятно, что аллели локуса DQ (гетеродимеры) имеют определенные детерминанты

предрасположенности к СД тип 1, которые проявляются лишь в сочетании с другими генами как внутри локуса HLA (полиморфные гены I и III класса, TAP гены), так и вне его (ген инсулина, локализованный на 11-й хромосоме, и др.). Для больных и лиц с высоким риском СД тип 1 характерны определенные варианты либо комбинации генов в диабетогенных локусах. В настоящее время известно более 15 диабетогенных локусов. Наиболее значимы из них: локус генов HLA (6-я хромосома) принято называть ИЗСД1, область

В основе СД тип 2 лежат два типа генетических нарушений — дефекты генов, обуславливающие инсулинорезистентность, и дефекты генов, отвечающие за относительный дефицит инсулина. Кроме того, выделяют моногенные (дефект одного гена) и полигенные (множественные дефекты) формы СД типа 2.

К моногенным формам СД тип 2 относятся юношеский ИНСД (или диабет взрослого типа у молодых, диабет типа Mason или MODY, от англ. maturity-onset type diabetes of the young) и некоторые варианты СД с митохондриальным наследованием. На долю юношеского ИНСД приходится 15-20% всех случаев СД типа 2.

Юношеский ИНСД, варианты MODY 1 и 3, обусловлены мутациями генов ядерного фактора гепатоцитов —HNF-4a (хромосома 20) и HNF-1a (хромосома 7), соответственно. Продукты генов HNF регулируют экспрессию других генов, контролирующих транспорт и обмен глюкозы и секрецию инсулина в В-клетках. Мутации генов HNF нарушают морфогенез островков поджелудочной железы и приводят к дефектам секреции инсулина. Юношеский ИНСД, вариант 1, обычно клинически проявляется между 15 и 25 годами, а вариант 3 — между 10 и 20 годами. Юношеский ИНСД, вариант MODY 2, обусловлен мутациями гена, контролирующего синтез фермента — гексокиназы (хромосома 7), который является

ключевым ферментом глюконеогенеза в печени и процесса секреции инсулина В-клетками поджелудочной железы.

В основе СД с митохондриальным наследованием лежат точечные мутации митохондриальной ДНК, которая кодирует 13 ферментов окислительного фосфорилирования. В зависимости от характера и масштаба мутации этот тип СД может протекать как ИЗСД или как ИНСД.

СД, обусловленный заменой аденина на гуанин в положении 3243 обнаруживается примерно у 3,5% больных СД тип 1 и у 3% СД тип 2 и приводит к снижению активности цитохром-С-оксидазы в В-клетках поджелудочной железы. В результате нарушается секреторная реакция В-клеток на глюкозу. Замена тимина на цито-зин в положении 16 189 выявляется примерно у 11% больных СД тип 2 и приводит к развитию инсулинорезистентности. К редкой мутации, которая вызывает нарушение секреции инсулина и снижение к нему чувствительности тканей, относится замена тимина на цитозин в положении 3264

Теории клеточного повреждения и/или ошибок предполагают, что возникающие на протяжении всей жизни более или менее случайные события постепенно вызывают накопление повреждений жизненно важных функций клеток и органов, что в дальнейшем приводит к активации процессов старения. Основными предполагаемыми источниками такого повреждения являются свободные радикалы и гликозилирование. Свободнорадикальная теория преждевременного старения, одновременно выдвинутая D.Harman в 1956 г. и Н.М.Эмануэлем в 1958 г. получила самое широкое распространение.

Теория объясняет не только механизм старения, но и широкий круг связанных с ним патологических процессов (сердечно-сосудистые заболевания, возрастные иммунодепрессия и дисфункция мозга, катаракта, рак и некоторые другие). Согласно этой теории, продуцируемые главным

образом в митохондриях клеток молекулы супероксида (O_2^-), H_2O_2 , гидроксильного радикала ($HO\cdot$) и, возможно, синглетного кислорода (O_2) повреждают клеточные макромолекулы (ДНК, белки, липиды). Подсчитано, что за 70 лет жизни человека организм производит около одной тонны радикалов кислорода, хотя только 2-5% вдыхаемого с воздухом кислорода превращается в его токсические радикалы. В клетке крысы может возникать до 10^4 вызванных активными формами кислорода повреждений ДНК в день и при постоянных условиях до 10% молекул белка могут иметь карбонильные модификации. Подавляющее большинство из них нейтрализуется еще до того, как успеют повредить те или иные компоненты клетки. Так, из каждого миллиона образующихся супероксидных радикалов от ферментной защиты ускользает не более четырех.

В пользу свободнорадикальной теории старения говорят эксперименты в которых трансгенные линии *D. melanogaster* с дополнительными копиями генов, обеспечивающих избыточную активность СОД и каталазы, жили на 20-37% дольше контрольных мух, тогда как мухи с избыточными копиями генов лишь одного из этих ферментов антиокислительной защиты таким эффектом не обладали [47]. Недавно было установлено, что трансгенные дрозофилы с избыточной экспрессией гена SOD1 в мотонейронах жили на 40% дольше и были значительно устойчивее к окислительному стрессу, чем мухи, не имевшие этого гена [49]. Витамин Е, мелатонин, хелатные агенты и некоторые синтетические антиоксиданты увеличивали продолжительность жизни не только дрозофил, но и лабораторных мышей и крыс [52].

Небезинтересны и физиологические механизмы старения. Скорость старения ткани по мнению Е.А. Шульца (1914) зависит от того, как часто она подвергается физиологическому обновлению, периодически голодающие животные достигают большей продолжительности жизни, чем неголодающие. Взгляды Шульца были достаточно известны в первой

четверти XX в., однако тогда исследование голодания как фактора продления жизни не получило достаточного развития [16].

В 30-е годы работами McCay было установлено, что диета с ограничением калорий увеличивает на 30-50% максимальную и среднюю продолжительность жизни крыс и мышей. До 60-70 гг. этот феномен, хотя и был воспроизведен во многих лабораториях, в том числе и в СССР [17], рассматривался как научный курьез. Однако в последующем эта модель, благодаря своей простоте стала одной из ведущих в изучении фундаментальных механизмов старения и увеличении продолжительности жизни. Ограничение калорийности питания увеличивало продолжительность жизни также у рыб, амфибий, дафний, насекомых и других беспозвоночных. Хотя до сих пор нет ответа на вопрос - замедляет или нет ограниченная диета возрастные процессы у человека и влияет ли на продолжительность его жизни, в трех больших исследованиях на приматах (главным образом, на макаках резус) получены первые свидетельства тому, что диеты с ограничением калорийности приводят к уменьшению уровня глюкозы и инсулина в крови, снижению температуры тела, снижению энергозатрат у грызунов. Похожие физиологические эффекты воспроизводились и у обезьян [21].

Подсчитано, что 80-90 % из примерно 300 изученных у грызунов, содержащихся на ограниченном по калорийности рационе проявляли черты замедленного старения. Важно подчеркнуть, что такая диета замедляет накопление в пренеопластических клетках мутаций замедляет развитие возрастной патологии, включая возникновение новообразований .

В свете изложенных теоретических взглядов становится понятной эффективность одного из способов предупреждения старения — снижения калорийности пищи. Возможным механизмом положительного влияния диеты являются снижение концентрации глюкозы в крови и уменьшение гликозилирования белков. Нуклеотиды и ДНК также подвергаются

неэнзиматическому гликозилированию, что приводит к мутациям из-за прямого повреждения ДНК и инактивации систем репарации ошибок рекомбинации, что также вызывает повышенную ломкость хромосом [Королькова Т.Н., 2001].

Установлено, что именно общее снижение потребления калорий, а не какого-либо ингредиента пищи определяет геропротекторный эффект голодания [Weindruch R., Walford R., 1988]. Ограниченная по калорийности диета стимулирует апоптоз, который элиминирует пренеопластические клетки в тканях организма, замедляет накопление в них мутаций, замедляет развитие возрастной патологии [Muskhelishvili L. et al., 1996].

Предполагается, что в увеличении продолжительности жизни при ограничении калорийности питания важную роль играют такие факторы, как уменьшение жировой массы тела, замедление нейро-эндокринных и иммунологических возрастных сдвигов, увеличение репарации ДНК, изменение скорости синтеза белков и экспрессии генов, снижение температуры тела и основного обмена [Weindruch R., Walford R., 1988].

Вероятно, что в механизмах увеличения продолжительности жизни при ограничении калорийности питания основную роль играют такие факторы, как замедление роста, уменьшение содержания жира в теле, увеличение репарации ДНК, замедление нейроэндокринных или иммунологических возрастных сдвигов, снижение температуры тела и основного обмена, ослабление окислительного стресса. Некоторые из этих механизмов, по-видимому, имеют меньшее, если какое-либо, значение. Так, поскольку ограничение калорийности диеты, начатое в возрасте 12 мес., также увеличивает максимальную продолжительность жизни, очевидно, что замедление скорости роста несущественно для продления жизни. Весьма относительно и значение роли снижения содержания жира в теле, поскольку его связь с максимальной продолжительностью жизни у грызунов, содержащихся при питании без ограничения неочевидна, а при

ограниченном питании - прямо пропорциональна [58]. Нами отмечено, что у женщин 18 – 24 лет выявлена прямо пропорциональная зависимость биологического возраста с показателями систолического, диастолического и пульсового артериального давления и массы тела, что соответствует литературным данным. Установлено, что у мужчин при увеличении массы тела биологический возраст уменьшался. Данную взаимосвязь можно объяснить нарастанием мышечной массы и становлением гормонального фона

Наиболее значимым эффектом ограниченного по калорийности питания является уменьшение интенсивности свободнорадикальных процессов. У грызунов, содержащихся на такой диете, наблюдается замедление возрастного усиления скорости генерации супероксида и H_2O_2 , уменьшение окислительных повреждений и замедление возрастного снижения вязкости мембран. Активность ферментов антиокислительной защиты в различных тканях изменяется не столь единообразно, однако голодание снижает чувствительность тканей *in vitro* к острому оксидативному стрессу. При ограничении калорийности рациона не наблюдается возрастного снижения функции эпифиза [55], гормоны которого играют важную роль в антиокислительной защитной системе организма и обладают отчетливым геропротекторным эффектом.

С возрастом учащаются случаи различных инфекционных и аутоиммунных заболеваний, онкологических процессов, что, возможно, обусловлено возрастными дефектами иммунной системы. В связи с этим возникло предположение, что старение иммунной системы может ограничивать продолжительность жизни [59]. Но несмотря на множество экспериментальных и клинических исследований о связи возрастного истощения иммунной системы и старения организма, имеющих данных все же недостаточно для объяснения всех проявлений старения. Множество клеточных и гуморальных компонентов, вовлекаемых в иммунные реакции,

и большое число модулирующих неиммунных факторов, которые также могут изменяться в старости не позволяют и сегодня нарисовать исчерпывающую картину иммуностарения.

Считается, что главным возрастным изменением иммунной системы является инволюция тимуса, начинающаяся при половом созревании. Такая инволюция состоит в прогрессивной потере клеточности с истощением лимфоидного пула клеток в зонах коры и кистозными изменениями эпителиальных клеток. Они являются источником различных пептидов, вовлекаемых в дифференцирующиеся лимфоидные клетки (Т-клетки) из более молодых лимфоидных клеток. Выход дифференцированных Т-клеток снижается с увеличением возраста [27]. Прогрессивно снижаются синтез и секреция полипептидных гормонов тимуса, таких как тимозин, тимопоэтин и тимулин. Снижение эндокринной активности тимуса играет ключевую роль в возрастных дисфункциях иммунной системы, поскольку заместительная терапия введением гормонов способна восстановить различные иммунные функции в старости. Обмен цинка, который играет существенную роль в иммунокомпетенции, в старости снижается, тогда как добавки цинка могут восстановить иммунные функции [25].

Зрелые Т-клетки, лимфоциты (В-клетки) костного мозга и естественные клетки-киллеры (NK-клетки) могут быть определены в крови и лимфоидных органах с помощью специфических моноклональных антител. У человека с помощью этого метода не выявлено существенных изменений соотношения различных субпопуляций лимфоцитов. Однако обнаружены серьезные изменения функционирования Т-лимфоцитов. В то время как общее количество Т-клеток в периферической крови в старости заметно не изменяется, наблюдаются четкие различия в относительном количестве подтипов Т-клеток. Количество незрелых лимфоцитов Т-предшественников увеличивается с возрастом, так же как и процент частично активированных Т-лимфоцитов, несущих маркеры незрелого

фенотипа тимуса. Имеет место относительное увеличение цитотоксических супрессорных Т-клеток и уменьшение количества хелперов/индукторов Т-клеток.

Функциональные дефекты клеточно-опосредованного иммунитета коррелируют с уменьшением популяции хелперов/индукторов. Клетки, полученные от старых людей или лабораторных животных, менее способны к ответу на аллогенные лимфоциты, фитогемагглютинин, конканавалин А и растворимый антиген. Лимфоциты от более старых мышей обладают меньшей способностью вызывать реакции отторжения, чем те, которые получены от более молодых особей тех же инбредных линий. Половина здоровых людей в возрасте старше 50 лет страдает кожной гиперчувствительностью. Уменьшение количества хелперов/индукторов Т-клеток и функций клеточно-опосредованного иммунитета сопровождается ростом количества антител и аутоиммунных реакций.

Труднее выявить возрастные изменения гуморального иммунитета (функция В-клеток). Исследования влияния возраста на продукцию антител дают противоречивые результаты, возможно, из-за широкой вариабельности этих показателей, характерной для стареющих индивидуумов. Однако твердо установлено, что старение значимо ассоциируется с присутствием различных антител, особенно антител против ядерных антигенов. Получены также доказательства, что старение влияет на скорость продукции антител активированными В-клетками.

Что касается функциональных изменений, то их нарушения отмечены на различных уровнях. Во-первых, способность к пролиферации Т-клеток старых индивидуумов, как правило, снижена. Во-вторых, подавляется ответ на многие интерлейкины, которые физиологически опосредуют модуляцию пролиферативной реакции. Этот феномен был зарегистрирован не только в отношении Т-клеток, но также и для НК-клеток, которые менее

чувствительны в старом возрасте к действию интерлейкина-2 или интерферона.

Важная роль в изучении механизмов иммуностарения принадлежит развитию возрастных изменений в нервной и эндокринной системах. Связь между нервной и иммунной системами осуществляется гормонами и нейромедиаторами, которые достигают лимфоидных органов и клеток через кровь или прямые связи с вегетативной нервной системой [33]. В экспериментах было продемонстрировано, что воздействие на старых животных гормонами щитовидной железы, гормоном роста и аналогами гормона, высвобождающего ЛГ, способно индуцировать реактивацию эндокринной функции тимуса восстанавливать различные связанные с возрастом периферические иммунодефициты, такие как функциональная полноценность Т-клеток, цитотоксичность НК-клеток [26]. В настоящее время значительно изучены нарушения углеводного обмена и влияние этих нарушений на процессы старения. Известными лабораторными показателями, используемыми для диагностики и оценки эффективности лечения СД являются гликозилированный гемоглобин и фруктозамин, в основе образования которых лежат процессы неферментативного гликозилирования. Фактически СД теперь рассматривается некоторыми исследователями как модель ускоренного старения.

В коллагене содержится большое количество глюкозы. У пожилых людей по сравнению с молодыми обнаружено повышенное количество глюкозы, которая путем неферментативного взаимодействия с белками, образовала шифовые основания с белками коллагена (гликози-лированные белки). Следствием этих процессов является снижение эластичности коллагена, и такое изменение на молекулярном уровне приводит к утолщению базальной мембраны и оказывает влияние на продолжительность жизни [Sell D.R. et al., 1996].

В последние годы было установлено, что некоторые иммуномодуляторы, в частности, пептидные препараты тимуса могут восстанавливать компетентность иммунных клеток в старом организме и увеличивать продолжительность жизни животных [12].

Все больше сведений накапливается и о роли эпифиза (шишковидной железы) как основного ритмоводителя функций организма. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина и поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови у человека и животных многих видов наблюдается в ночные часы, а минимальный - в утренние и днем. При старении функция эпифиза снижается, что проявляется прежде всего нарушением ритма секреции мелатонина и снижением уровня его секреции. Если эпифиз уподобить биологическим часам организма, то мелатонин можно уподобить маятнику, который обеспечивает ход этих часов и снижение амплитуды которого приводит к их остановке.

В 1959 г. впервые было установлено, что удаление эпифиза в молодом возрасте приводит к существенному уменьшению продолжительности жизни крыс по сравнению с контролем. [52]. Пептидный экстракт эпифиза (получивший позднее название эпиталамин), восстанавливал у старых самок крыс регулярные эстральные циклы и чувствительность их гипоталамических половых центров к эстрогенам - механизм, которому придается ведущая роль в возрастном выключении репродуктивной функции. При исследовании влияния этого препарата на продолжительность жизни самок крыс было обнаружено, что эпиталамин увеличивает длительность репродуктивного периода и на 25 % - среднюю продолжительность жизни животных. Более того, он восстанавливает у части старых самок крыс способность к деторождению. Было показано также, что эпиталамин улучшает чувствительность тканей к инсулину, снижает порог чувствительности гипоталамуса к торможению глюкокортикоидами, замедляет возрастное снижение иммунных функций у

животных и увеличивает продукцию вилочковой железой ее гормонов. На мышах и крысах были проведены опыты, в которых препарат начинали вводить в возрасте, предшествующем выключению репродуктивной функции. Оказалось, что и в этом случае эпиталамин существенно увеличивал продолжительность жизни животных. Следует подчеркнуть, что во всех упомянутых наших опытах применение эпиталамина наряду с увеличением продолжительности жизни сопровождалось уменьшением частоты развития опухолей. Весьма перспективны результаты применения эпиталамина в клинической практике для профилактики преждевременного старения и развития возрастной патологии у человека.

В последнее время значительное внимание уделяется анализу связей между старением и канцерогенезом. Взаимосвязь между этими процессами подтверждается, в частности, данными об идентичности уравнений кривых смертности от любых причин и смертности от рака у людей в возрасте от 10 до 80 лет.

Согласно многостадийной модели канцерогенеза, с возрастом в различных тканях накапливаются клетки, подвергшиеся случайным воздействиям канцерогенных факторов и прошедшие более чем одну стадию на пути к ее полной малигнизации. При этом предполагается, что канцероген, эффект которого усиливается пропорционально возрасту в момент воздействия, действует на уже частично трансформированные в различной степени клетки. В этом случае опухоль разовьется быстрее или с большей частотой в молодом возрасте. В пользу такого предположения свидетельствуют результаты многочисленных экспериментов, в которых применение опухолевых промоторов различной тропности у старых животных, не подвергавшихся ранее воздействию иницирующих агентов, неизменно вызывало новообразования в тканях-мишенях с большей частотой, чем у молодых животных. Если же канцерогенный эффект при

воздействии в разном возрасте был одинаков, то это может означать, что в клетках-мишенях для использованного агента не накапливаются с возрастом какие-либо изменения, ведущие к опухолевой трансформации [19].

3. Факторы, способствующие уменьшению и торможению биологического возраста.

Казалось бы, в явлении старения, с которым ассоциируется упадок сил, физическая и психическая деградация, многочисленные болезни, нет ничего загадочного: все вещи рано или поздно изнашиваются и разрушаются. Но имеется немало удивительных примеров того, что некоторые живые существа практически не подвержены старению и если гибнут, то не вследствие истощения жизненных возможностей организма. Известны деревья, которые продолжали плодоносить в возрасте, превышающем несколько тысяч лет. У черепах, некоторых видов рыб и птиц 150-летний возраст - это не предел, причем животные и в этом возрасте часто не обнаруживают биологических признаков старения. Среди млекопитающих таких долгожителей нет. Если они не погибают от внешних причин до наступления старости, то умирают от болезней, связанных с дряхлостью. Но человек, как ни странно, может сравниться с самыми долгоживущими рыбами, рептилиями и птицами и по продолжительности жизни, и по способности сохранять высокую жизненную активность в самом преклонном возрасте.

Действительно, средняя продолжительность жизни (СПЖ) приблизилась в развитых странах к 80 годам. "Максимальная продолжительность жизни" (МПЖ) - это максимальный возраст, до которого наблюдалось доживание представителей данного вида. Если доверять только строго документированным данным, МПЖ человека - 120 лет. Старость обычно ассоциируется с неизбежной деградацией физического и психического здоровья человека. Но в ряде исследований показано, что

среди "глубоких стариков" немало тех, кто сохраняет хорошее здоровье, высокую работоспособность и творческую активность. Примерно половина долгожителей (лиц старше 90 лет) на Украине и в Абхазии по медицинским показателям - практически здоровые люди. Даже в Санкт-Петербурге, городе с неблагоприятной экологической обстановкой, число жителей старше 90 лет за десятилетие от 1979 г. до 1989 г. возрастало, превысив к 1990 г. 6000 человек. Почти 20% из них не нуждались в медицинской помощи [14]. Эти факты говорят о громадных резервах и возможностях организма человека. Где заложены эти резервы, как научиться их использовать? Научные исследования явлений старения и долгожительства связаны с надеждой, что их результаты помогут человеку избавиться от дряхлости, а, может быть, и откроют пути повышения верхней границы продолжительности жизни человека.

Позволяют ли законы теоретической биологии устранить старость? Обратимся к рассмотрению жизненного цикла простого организма, например, парамеции-"туфельки". Вейсман утверждал, что многоклеточные смертны, поскольку их тело теряет свое значение после выполнения репродуктивной функции. Одноклеточные, напротив, бессмертны, так как "тело" одноклеточного - резервуар его бессмертной наследственной плазмы, а его деление - это лишь своеобразная форма роста. Эти представления оспаривались уже современниками Вейсмана. Известный немецкий биолог Р. Гертвиг обнаружил, что при длительном пересеве культуры парамеций клетки даже в самых благоприятных условиях рано или поздно вдруг перестают делиться, питаться, двигаться. Затем животные преодолевают это состояние, возобновляют питание и деление. Подобная "депрессия" и ее преодоление связаны с удивительными преобразованиями клеток. Их ядра сначала увеличиваются в размерах, а затем распадаются на мелкие фрагменты. Большая часть ядерного материала исчезает, после чего животные пробуждаются к новой жизни - происходит омоложение

культуры. Получается, что для возрождения целого (клеточной культуры) отдельные клетки должны погибнуть. Гертвиг назвал открытое им явление "частичной смертью клетки". То же явление наблюдается и в природных условиях. При действии неблагоприятных факторов среды (голод, высыхание, понижение температуры и т.д.) одни простейшие погибают, другие превращаются в цисты. Они окружаются плотной оболочкой, теряют почти весь свой ядерный материал. И лишь эти особи, которые при ухудшении условий существования "пожертвовали" почти всем накопленным в течение жизни "достоянием", способны к возобновлению активного деления при восстановлении благоприятных условий. Считать ли такое обновление организма "омоложением" старой особи или же своеобразной формой рождения нового индивидуума, зависит от точки зрения, но именно оно обеспечивает "бессмертие" вида, как единого целого.[2].

Рассмотрим жизненный цикл одноклеточного с позиции принципа устойчивого неравновесия. Сразу после появления "новорожденной" клетки она начинает питаться и расти, увеличивая свою живую массу, которую ей придется поделить между двумя дочерними клетками. В ходе роста ее объем биофизической энергии возрастает, а стартовый биофизический снижается. Но если переданной дочерним клеткам биофизический потенциал будет ниже исходного родительского, то вид рано или поздно исчезнет с лица Земли. Поскольку вид существует, значит его представители передают потомкам как минимум тот же потенциал, что получили от своих родителей. Механизм восстановления исходного потенциала у клеточной культуры в целом просматривается в рассмотренном выше явлении частичной смерти клетки у простейших: при споруляции клетки теряют свою живую массу, сохраняя объем накопленной биофизической энергии. Бауэр понял, что этот процесс -- важнейшее и специфическое свойство живого -- способ борьбы со смертью, и назвал его "Основной процесс" (ОП). Согласно представлениям

Бауэра, механизм Основного процесса запускается у живой системы, потенциал которой снизился в результате выполнения ею работы по накоплению биофизической энергии. При этом в пространстве живой системы одна часть ее живой массы передает свой запас биофизической энергии другой. Первая переходит из возбужденного в покоящееся состояние, "умирает", а уровень возбуждения второй повышается. Поскольку объем "живой массы" снизится, а биофизическая энергия всей системы при ОП не меняется, то возрастает ее биофизический потенциал. Спонтанное увеличение плотности энергии системы в ее ограниченной области за счет снижения плотности энергии в других частях системы в физике называют "флюктуацией". В косных системах флюктуации случайны, редки и непредсказуемы. Например, трудно ожидать, что вода в одной части сосуда отберет энергию от другой части и вскипит, тогда как другая часть замерзнет, хотя такое событие теоретически и возможно, В живой системе такие парадоксальные "флюктуации" энергии осуществляются регулярно и закономерно. Донорами энергии служат те части системы, биофизический потенциал которых уже значительно снижен за счет выполнения ими внешней и внутренней работы, а ее акцепторы - наиболее значимые для выполнения жизненных функций части системы. В частности, в отдельно взятой клетке главным акцептором биофизической энергии вероятнее всего служит ДНК, а в организме животного - нервная ткань.

Для сохранения жизни в ряду потомков одноклеточное животное должно накопить за время жизненного цикла запас биофизической энергии, позволяющий обеспечить исходным потенциалом пару дочерних клеток. Перед делением в родительской клетке включается ОП, часть ее живой массы отмирает, а энергия концентрируется в зародышах новых дочерних клеток. Потенциал яйцеклеток многоклеточных организмов должен быть намного выше, чем одноклеточных, чтобы обеспечить не только

формирование самого многоклеточного организма, состоящего из мириадом клеток, но и немалого числа потомков.

ОП позволяет существенно продлить жизнь индивидуума и после достижения "предела массы", когда его биофизический потенциал опустился до критического значения, и обмен веществ уже не обеспечивает прироста живой массы. Жизнь отдельных низших животных (одноклеточных, ресничных червей, гидр) можно продлить, если до наступления деления или размножения особи ампутировать часть ее тела. За ампутацией следует регенерация, а размножение особи откладывается, что аналогично продлению индивидуального существования. Регулярные ампутации продлевают жизнь животного настолько, что некоторые исследователи стали утверждать о возможности бессмертия примитивных животных. И здесь регенерации предшествует перестройка ядерного аппарата и отмирание значительной его части, т. е. существенное обновление всего организма .

В ходе естественного жизненного цикла многоклеточных организмов регулярно реализуются события, которые и по форме, и по результату полностью попадают под предложенное Бауэром определение "Основного процесса". Такие события носят название "апоптоз" или, как его еще образно называют, "программированная смерть клетки". При апоптозе ядерная ДНК отдельных клеток распадается на фрагменты. Часть из них вместе с другими клеточными органеллами поглощаются соседними клетками. Апоптоз наступает в клетках, которые исчерпали свой жизненный потенциал, либо при появлении изменений, предшествующих опухолевому перерождению. Интересно, что апоптоз интенсивно протекает уже на стадии эмбрионального развития. Так, до 40-60% сформировавшихся нервных клеток претерпевают апоптоз и устраняются. Считается, что при эмбриогенезе апоптоз необходим для обретения зародышем окончательной формы (вспомним о хвосте головастика, которого уже нет у лягушки), а во

взрослом состоянии функция апоптоза - устранение поврежденных клеток. Энергетическая функция апоптоза не рассматривается, хотя он настолько схож с "частичной смертью клетки" у простейших, что у многоклеточных почти наверняка выполняет функцию "Основного процесса", а, значит, способствует продлению жизни. По-видимому, не случайно, что при ограничении калорийности питания интенсивность апоптоза возрастает до 500% от контроля. Явления, характерные для "основного процесса", наблюдаются и на уровне целого организма. Более полувека тому назад физиолог И.П. Разенков обнаружил, что помимо потребления экзогенной пищи в организме осуществляется функция эндогенного питания. Из крови в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) выделяются питательные вещества, в первую очередь, белки, которые перевариваются там вместе с экзогенной пищей, и продукты их расщепления всасываются обратно в кровь. За сутки в ЖКТ из крови переводится с пищеварительными соками столько же белка, сколько образуется в результате изнашивания тканей в процессе нормальной жизнедеятельности.

При голодании количество выделяемого в пищеварительный тракт белка достигает нескольких десятков грамм, что сопоставимо с нижней границей нормы белкового питания. Разенков полагал, что это явление не только обеспечивает постоянство внутренней среды организма (чужеродные пищевые вещества разбавляются эндогенными), но играет и биоэнергетическую роль, выступая в качестве одного из проявлений ОП. О роли эндогенного питания в повышении биофизического потенциала организма говорит и другое физиологическое явление - прибавление веса после полного голодания при возвращении к исходным режимам питания. Возможно, обычай регулярных постов у народов, принадлежащих к самым разным культурам, связан с их благотворным влиянием на здоровье и продление жизни, а отнюдь не с экономией продуктов питания.

Итак, Бауэр открыл принципиально важное биологическое явление - Основной процесс - проявляющийся на самых разных уровнях организации живых систем. Поскольку это явление осталось практически неизвестным научной общественности, имеет смысл еще раз описать его суть.

Основной процесс обеспечивает помимо других потребностей организма возможность существенного продления жизни индивидуума сверх минимально необходимой для продолжения рода. ОП - это критический переход живой системы в новое состояние, когда часть живой массы жертвуется для повышения потенциала оставшейся. Стимулы для развития ОП живая система получает извне, но он осуществляется исключительно за счет внутренних резервов и возможен, лишь если в ходе предшествующего развития живая система за счет ассимиляции вещества-энергии из окружающей среды накопила достаточный объем биофизической энергии. Повышение в результате ОП потенциала живой системы позволяет ей вступить в новый жизненный цикл, когда она сможет вновь накапливать биофизическую энергию. Осуществление ОП в перспективе предоставляет индивидууму лучшие возможности в борьбе против перехода в равновесное состояние, чем если бы он использовал энергию на работу по сохранению всей своей живой массы. Если индивидуум не погибает под действием внешних несовместимых с жизнью сил, то, благодаря регулярному включению "Основного процесса" он может существовать неопределенно долго [7].

4. Гетеропротекторы

Увеличение продолжительности жизни человека является одной из важнейших задач геронтологии и, в целом, современной профилактической медицины [7]. В настоящее время известно более 20 веществ, способных увеличивать продолжительность жизни животных, и получивших название геропротекторов [2, 51].

Это название представляется весьма удачным, поскольку буквально означает "защищающие от старения". В отличие от гериатрических средств, предназначенных для лечения заболеваний у пожилых или улучшения качества их жизни, геропротекторы могут и, видимо, должны применяться в молодом и зрелом возрасте. В связи с этим встает вопрос о безопасности их длительного применения, что включает не только непосредственные побочные и токсические эффекты, но и отдаленные последствия, включая развитие новообразований. Этот аспект представляется особенно актуальным, поскольку именно постарение населения, т.е. увеличение в его структуре доли лиц пожилого возраста, обуславливает значительную часть наблюдаемого в нашем веке прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями. Поэтому при разработке мероприятий, направленных на увеличение продолжительности жизни человека, необходимо учитывать возможный риск увеличения при этом частоты возникновения опухолей.

Антиоксиданты. Предложение использовать антиоксиданты в качестве геропротекторов основано на вышеизложенной свободнорадикальной теории старения.

К основным эндогенным факторам антиоксидантной защиты организма относятся некоторые ферменты и витамины (таблица 1).

Таблица 1. Факторы, защищающие макромолекулы клеток от повреждения свободными радикалами

Мишень	Агент	Функция
O ₂	Супероксиддисмутаза	Превращает O ₂ в H ₂ O ₂
H ₂ O ₂	Глутатион-пероксидаза	Превращает H ₂ O ₂ в H ₂ O и O ₂

	Каталаза	Превращает H_2O_2 в H_2O и O_2
Свободные радикалы	в-каротин (провитамин А)	Связывает жирорастворимые свободные радикалы
	Витамин Е (а - токоферол)	"
	Витамин С (аскорбиновая кислота)	Связывает водорастворимые свободные радикалы
	Мочевая кислота	"
	Мелатонин	Связывает жирорастворимые и свободные радикалы
Переходные металлы	Хелатные агенты	Предотвращают катализ свободнорадикальных реакций переходными металлами, железом и медью

Показано, что видовая продолжительность жизни прямо коррелирует с активностью супероксиддисмутазы (СОД), содержанием в-каротина, а-токоферола и мочевой кислоты в сыворотке крови [18]. Более того, у долгоживущих линий *D. melanogaster* экспрессия СОД, каталазы, глутатионредуктазы и ксантиндегидрогеназы была достоверно большей, чем у короткоживущих линий мух.

Синтетические антиоксиданты увеличивали продолжительность жизни не только дрозофил, но и лабораторных мышей и крыс. Однако, то обстоятельство, что продукты взаимодействия активных форм кислорода с макромолекулами постоянно обнаруживаются в органах и тканях организма,

свидетельствует о том, что системы антиоксидантной защиты недостаточно эффективны и что клетки постоянно подвергаются окислительному стрессу. Противодействие ему может играть существенную роль в механизме геропротекторного действия эндогенных и экзогенных антиоксидантов. Препараты, обладающие свойствами антиоксидантов (гидрохлорид цистеина или 2-меркаптоэтиламина, дигидрохлорид 2,2-диаминодиэтилсульфида, аскорбиновая кислота, 2-меркаптоэтанол), увеличивали продолжительность жизни мышей различных линий, однако действие их было непостоянным и не всегда воспроизводилось. Наиболее эффективным препаратом оказался 2-меркаптоэтиламин, увеличивший в одном из опытов среднюю продолжительность жизни мышей линии СЗН на 26 %. При этом существенно увеличивалось время развития опухолей молочной железы, однако частота их в контроле и опыте была одинаковой. Другой антиоксидант - гидрохлорид гидроксиламина снижал частоту спонтанных опухолей у мышей этой же линии, но не влиял на среднюю продолжительность их жизни. Некоторые из использованных агентов удлиняли жизнь мышей линии АКР, но не один из них не влиял на частоту развития у них лейкозов.

Включение 2-меркаптоэтанола в рацион мышей увеличивало среднюю и максимальную продолжительность их жизни, замедляло появление опухолей и снижало частоту их развития. У мышей линии Swiss, характеризующихся низкой частотой спонтанных опухолей, использованные антиоксиданты не влияли на продолжительность жизни. Бутилированный гидрокситолуол (2,6-диберт-бутил-4-метилфенол) увеличивал продолжительность жизни мышей, что было обусловлено, по мнению авторов, снижением частоты развития спонтанных опухолей [22].

Добавление в пищу большой дозы а-токоферола (витамина Е), обладающего свойствами антиоксиданта существенно увеличивало 50 % выживаемость самцов крыс, но не оказывало влияния на максимальную

продолжительность их жизни. При этом отмечено уменьшение частоты и увеличение латентного периода развития спонтанных злокачественных опухолей. С другой стороны имеются данные об усилении под влиянием витамина Е канцерогенеза в толстой кишке, индуцируемого 1,2-диметилгидразином. Применение коэнзима Q10, обладающего свойствами антиоксиданта, в качестве геропротектора не выявило его геропротекторного эффекта в физиологических условиях, однако он увеличивал выживаемость облученных мышей. Антиоксидант фенилбутилнитрон увеличивал продолжительность жизни мышей [54]. В связи с тем, что была обнаружена значительная положительная корреляция между уровнем каротиноидов в сыворотке крови и ткани мозга и максимальным потенциалом продолжительности жизни вида были высказаны предположения, что бета-каротин и ретинол, являющиеся антиоксидантами, а, в ряде случаев, антиканцерогенами, могут обладать свойствами геропротекторов [23]. Данных в поддержку этого предположения пока недостаточно. Самцам крыс с 21-25-месячного возраста к корму добавляли различные ретиноиды. Разницы в среднем возрасте смерти, выживаемости или частоте животных с опухолями между контрольными и получавшими ретиноиды крысами обнаружено не было. 2 из 3 исследованных ретиноидов увеличивали частоту развития аденом островков поджелудочной железы, а один - снижал частоту спонтанных опухолей кожи. Бета-каротин не увеличивал продолжительность жизни мышей .

Селен, как компонент глутатион-пероксидазы, защищает преимущественно от повреждений клетки, индуцированные липидными перекисями, предотвращает аутоокисление липидных мембран и необходим для нормального всасывания витамина Е и задержке его в плазме. На разных моделях показана способность селена угнетать химический канцерогенез [48]. Селен в дозе 2 или 6 ppm увеличивал среднюю продолжительность

жизни мышей линии BALB/cfC3H и существенно снижал частоту развития у них опухолей. В опытах на крысах под влиянием селена увеличивалась средняя продолжительность жизни. При этом масса тела у самцов не изменялась, а у самок несколько повышалась. В крови у подопытных животных увеличивалась концентрация холестерина и усиливалось его отложение в аорте. Частота опухолей у крыс, получавших селен, к концу 2-го года жизни не отличалась от контроля, однако, значительно превышала этот показатель у крыс старше 30 мес. Увеличивалась, главным образом, частота злокачественных новообразований. Имеются данные о развитии опухолей печени у крыс, получавших селен с кормом [44].

Улучшение показателей иммунного статуса и увеличение продолжительности жизни старых мышей наблюдалось при добавлении им в корм цинка. Однако о частоте развития новообразований в контрольной и подопытной группах не сообщается. В опытах А.И.Газиева и соавт. дополнительное введение с кормом мышам антиоксидантной смеси, состоящей из β -каротина, витаминов Е и С, рутина, глюконата цинка и селенита натрия, увеличивало на 16% среднюю продолжительность их жизни и усиливало экспрессию ряда генов антиоксидантной защиты в клетках организма [9]. Эффект антиоксидантной смеси проявлялся лишь при ее назначении с раннего (2-мес.) возраста. Имеются данные о пролонгирующем жизнь крыс действии ряда препаратов, содержащих комплекс витаминов, аминокислот и микроэлементов (декамевит, квадевит, ампевит и оркомин). При длительном введении этих препаратов у животных снижалась частота развития спонтанных опухолей.

Предполагается, что обладающий антиоксидантными свойствами натуральный дипептид карнозин (β -аланил-L-гистидин) может быть эффективным геропротектором. Исследования, выполненные на мышях линии SAM с ускоренным старением, показали, что карнозин увеличивал выживаемость этих животных [6].

По-видимому, среди факторов модифицирующего возрастное увеличение частоты опухолей действия антиоксидантов ведущее значение имеют их иные, чем антисвободнорадикальные фармакологические свойства, которые могут весьма различаться у разных препаратов. Следует подчеркнуть, что эпидемиологические данные и результаты клинических испытаний различных антиоксидантов в качестве средств, снижающих заболеваемость, не представили убедительных данных об их эффективности. За исключением витамина Е и, возможно, витамина С, которые уменьшают перекисное окисление липидов, в отношении всех других антиоксидантов нет убедительных доказательств их защитного эффекта у человека [45].

Янтарная кислота. При старении существенно изменяется митохондриальная энергетика, в частности, уменьшается окисление янтарной кислоты, на что указывают и данные о снижении при старении в тканях активности сукцинатдегидрогеназы. Воздействия, активирующие систему образования и использования янтарной кислоты, обладающей антиоксидантными свойствами, могут особенно эффективно повышать функциональные возможности организма. Скармливание янтарнокислого натрия крысам с 20-месячного возраста в течение 1,5 лет (300 мг/кг курсами по 10 дней с 1-месячными перерывами) приводило к увеличению средней (на 6,2 %, $p < 0,05$) и максимальной (на 12,3 %) продолжительности их жизни [17].

Авторы, однако, не сообщают о частоте спонтанных опухолей у крыс в этих опытах. Исследование влияния длительного введения янтарной кислоты, начатом с 3,5-месячного возраста, на продолжительность жизни и частоту спонтанных опухолей у самок мышей линии СЗН/Sn показало, что янтарная кислота не влияла на среднюю продолжительность жизни мышей, но на 30,5 % увеличивала ее максимальную величину. При этом в 2 раза снижалась частота развития спонтанных опухолей и в 1,7 раза - их

множественность. Дальнейшие исследования, несомненно, позволят более четко охарактеризовать свойства янтарной кислоты и ее препаратов как геропротектора.

Ингибиторы перекрестного связывания рассматривают как один из возможных механизмов старения, поскольку этот процесс сопровождается образованием дефектных макромолекул. Ограничение калорийности питания, увеличивающее продолжительность жизни животных, задерживает накопление сгустков коллагена. Данные о способности латирогенов угнетать образование таких сгустков послужили основанием для рекомендации их в качестве геропротекторов. Введение латирогенного препарата б-аминопропионитрила с питьевой водой мышам существенно увеличило продолжительность их жизни. Однако длительное введение этого препарата крысам сопровождалось уменьшением массы тела и замедлением роста животных, существенно не изменяя среднюю продолжительность жизни. У самцов, получавших б-аминопропионитрил, отмечено некоторое снижение частоты доброкачественных опухолей.

Предложение использовать **хелатные агенты (комплексоны)** в качестве геропротекторов основано на представлениях о важной роли переходных металлов в процессах перекрестного связывания. Эти металлы, легко соединяющиеся с активными центрами многих макромолекул, в частности, ферментов, могут вступать в случайные координационные связи с образованием внутримолекулярных перекрестных связей и межмолекулярных сшивок. Воздействия, направленные на выведение металлов из указанных сшивок, могут препятствовать старению макромолекул. Длительное введение самкам крыс с кормом одного из наиболее широко применяемых комплексонов этилендиаминтетраацетата (ЭДТА), начатое с 320-го дня их жизни, увеличивало ее среднюю продолжительность. Геропротекторный эффект ЭДТА существенно зависел, как отмечают авторы, от пола и возраста, в котором препарат начинали

вводить крысам. Данные об увеличении продолжительности жизни при скармливании ЭДТА, начиная со зрелого возраста и полное отсутствие какого-либо его влияния на выживаемость, при введении ЭДТА начиная с предстарческого периода, привело авторов к предположению, что этот агент задерживает некоторые возрастные изменения, но не действует на уже развившиеся изменения. При парентеральном введении ЭДТА не влиял или даже уменьшал продолжительность жизни крыс. Другие хелатные агенты (унитиол, пеницилламин) не оказывали влияния на продолжительность жизни крыс. Не выведение металлов из организма, а добавление их с кормом (например, в виде сернокислой меди) также увеличивало продолжительность жизни крыс и несколько снижало частоту развития у них спонтанных опухолей молочной железы.

Нейротропные средства. Введение крысам нейростимулятора пентилентетразола уменьшало морфологические изменения в головном мозге, наступающие при старении [40]. Добавление к корму предшественника катехоламинов ДОФА в больших дозах (500 мг/кг) увеличивало длительность репродуктивного периода и продолжительность жизни мышей. Авторы не приводят данных о частоте опухолей у контрольных и подопытных мышей. Ежедневное введение ДОФА в дозе 60-90 мг/кг мышам-самкам СЗН не влияло существенно на среднюю продолжительность их жизни, но на 5,5 мес увеличило максимальную ее длительность. При этом существенно уменьшалась множественность возникновения опухолей молочной железы и увеличивался их латентный период. Добавление в корм тирама (дисульфида тетраметилтиурама), угнетающего активность дофамин-*b*-дегидрогеназы и других микросомальных монооксигеназ, снижало частоту развития спонтанных лейкозов, опухолей гипофиза и щитовидной железы, но не влияло на продолжительность жизни животных. Близкий к тираму нейротропный препарат дисульфiram, также ингибирующий активность дофамин-*b*-

оксидазы, в опытах на крысах снизил частоту спонтанных опухолей гипофиза у самцов и самок и опухолей молочной железы у самок.

Введение мышам СЗН противосудорожного препарата дифенина (дифенилгидантоина), увеличивающего в центральной нервной системе уровень биогенных аминов, прежде всего, дофамина, на 25 % увеличивало среднюю продолжительность жизни животных и в 2,3 раза снижало частоту развития у них опухолей. Дифенин не влиял на продолжительность жизни и общую частоту спонтанных опухолей у самок крыс, однако снижал частоту развития злокачественных новообразований, замедлял старение репродуктивной системы и продлевал циклическую эстральную функцию.

В механизме ингибирующего влияния ДОФА и дифенина на развитие опухолей молочной железы у мышей и крыс первостепенное значение имеет их угнетающее влияние на секрецию пролактина, играющего важную роль в патогенезе опухолей этой локализации. Дифенин ингибирует секрецию инсулина и глюкокортикоидов. Препарат лишен мутагенной активности, является сильным индуктором печеночных микросомальных ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, тормозит канцерогенез, индуцированный уретаном в легких мышей и индуцированный ДМБА в молочной железе крыс

Имеются данные о том, что применение известного ингибитора моноаминоксидазы депренила увеличивает продолжительность жизни мышей, крыс и собак [35] и увеличивает ее у больных болезнью Паркинсона. Полагают, что депренил также увеличивает активность антиокислительных ферментов, в частности, СОД и каталазы в мозге, что может играть важную роль в его геропротекторном эффекте. Имеются данные, что депренил тормозит развитие спонтанных и индуцированных опухолей у животных [2].

Гормон роста. Хорошо известно снижение мышечной массы тела и увеличение накопления жира с возрастом. В определенной мере это

обусловлено возрастным снижением продукции гормона роста, заметное уже после 3-й декады жизни. Снижение секреции гормона роста сопровождается снижением уровня продуцируемого печенью инсулин-подобного ростового фактора IGF-I. Показано, что пересадка крысам опухоли гипофиза GH3, продуцирующей гормон роста, замедляет у них старение тимуса. Эти наблюдения послужили основанием для предположения, что возрастные изменения в организме в значительной мере обусловлены снижением продукции гормона роста, возмещение которой назначением экзогенного гормона роста будет замедлять процесс старения. Рекомбинатный гормон роста человека вводили в течение 6 месяцев группе пациентов в возрасте от 61 до 81 года (0,03 мг/кг 3 раза в неделю внутримышечно). Уровень IGF-I в крови у них составлял в среднем 350 ед/л по сравнению с 500-1500 ед/л у здоровых молодых людей. После курса такой терапии было отмечено повышение уровня IGF-I в крови, увеличение мышечной массы и уменьшение отложений жира в теле [53]. Кратковременное введение старым мужчинам рекомбинантного гормона роста в дозе 0,1 мг/кг в день сопровождалось увеличением окисления жиров, задержкой азота и увеличением синтеза белка. Ежедневные физические упражнения в течение 15 недель весьма эффективно увеличивали мышечную силу у пожилых мужчин, тогда как дополнительные введения в этот же период гормона роста не улучшали существенно результатов, достигаемых одними тренировками .

Введение мышам Balb/c гормона роста (30 мкг/мышь 2 раза в неделю), начатое в 17-месячном возрасте и продолженное в течение 13 недель, уменьшало смертность животных в течение периода инъекций с 67% в контроле до 7% в подопытной группе, увеличивало продукцию интерлейкинов 1 и 2, а также фактора некроза опухолей, уменьшало продукцию иммуноглобулинов IgG [38].

Известно, что гипофизэктомия замедляет некоторые проявления старения, особенно в соединительной ткани, и при заместительной терапии кортизоном существенно увеличивает продолжительность жизни животных. С другой стороны в ряде опытов с трансгенными животными, экспрессирующими гены, определяющими гиперпродукцию гормона роста человека или животных, убедительно показано укорочение продолжительности их жизни и высокую частоту развития новообразований [20, 56].

Таким образом, несмотря на энтузиазм специалистов, применяющих гормон роста в клинической практике, следует с большой осторожностью подходить к его использованию. С другой стороны, даже принимая во внимание ограниченное число имеющихся данных, исследования геропротекторного и противоопухолевого эффекта воздействий, модифицирующих уровень биогенных аминов в головном мозге, представляется весьма перспективным.

Гормоны коры надпочечников. Введение преднизолона фосфата мышам короткоживущей линии вызывало у них существенную задержку роста и увеличивало продолжительность жизни с 1 года до 2 лет. Однако в опытах с долгоживущими линиями мышей сколько-нибудь выраженного влияния преднизолона фосфата на среднюю продолжительность жизни не установлено [27]. Частота развития спонтанных опухолей у подопытных мышей также не изменялась. По-видимому, пролонгирующий жизнь эффект преднизолона лишь у короткоживущих мышей можно объяснить его ингибирующим влиянием на аутоиммунные процессы, приводящие к преждевременной гибели животных.

В последние годы интерес исследователей привлекает ДГЭА - естественный метаболит надпочечников, обладающий рядом важных биологических свойств. Показано, что его продукция с возрастом уменьшается, что послужило поводом к широкому изучению его

геропротекторной активности. Было установлено, что ДГЭА угнетает синтез ДНК и образование супероксидов в тканях организма, снижает массу тела, обладает антиатерогенным, антидиабетическим и антиаутоиммунным действием. Добавление ДГЭА в корм предотвращало образование аутоантител к двунитевой ДНК и увеличивало выживаемость мышей линии NZB [59], предотвращало развитие возрастной протеинурии и хронического нефроза у крыс и мышей линии C57BL/6 и увеличивало продолжительность их жизни. ДГЭА угнетал развитие спонтанных аденокарцином молочной железы у мышей линии СЗН, а так же канцерогенез в коже, легких, толстой кишке, щитовидной железе и печени, индуцируемый различными агентами . Однако в некоторых случаях ДГЭА может в одних тканях тормозить, а в других - стимулировать неопластический процесс, индуцируемый дигидроксиди-п-пропилнитрозамином у крыс [42]. При назначении ДГЭА женщинам в постменопаузальном периоде было отмечено существенное повышение активности лимфоцитов-натуральных киллеров [22]. Введение ДГЭА в течение 6 месяцев 30 пациентам в возрасте от 40 до 70 лет в ежедневной дозе 50 мг уже через 2 недели привело к повышению уровня ДГЭА в крови до уровня молодых людей. При этом, увеличивался и уровень инсулин-подобного фактора роста-1 (IGF-I). Две трети пациентов отметили значительное улучшение физического и психологического самочувствия [43].

Половые гормоны и контрацептивы. Синтетический эстроген хлоротрианизен и препарат конъюгированных эстрогенов премарин в сравнительно малых дозах существенно увеличивали выживаемость крыс [29]. Хлоротрианизен и в меньшей степени премарин снижали частоту спонтанных опухолей. Эти же препараты в больших дозах уменьшали выживаемость крыс и увеличивали частоту развития у них новообразований. Длительное скормливание крысам широко применявшейся в качестве контрацептива комбинации норэтинодрона и

этинилэстрадиола (49:1) в малых дозах существенно увеличивало продолжительность их жизни. Анализ таблиц выживаемости выявил существенное снижение частоты опухолей и увеличение их латентного периода под влиянием контрацептива. Другой контрацептив - эновид (комбинация норэтинодрела и местранола 66,7:1) в разных дозах вводили мышам 5 различных линий [111]. Эновид не влиял на продолжительность жизни мышей линий BALB/c и C3H/fB, но снижал у них частоту спонтанных аденом коры надпочечников и гепатом. У мышей линии C3H под влиянием препарата в среднем на 1 мес увеличилась продолжительность жизни и на 29 % снизилась частота аденокарцином молочной железы. У мышей линии C57BL эновид уменьшал продолжительность жизни, при этом частота спонтанных ретикулосарком снижалась, но увеличивалась частота опухолей гипофиза. В опытах на крысах длительное введение контрацептива линдиола (комбинация линестренола и местранола 30:1) приводило к увеличению продолжительности репродуктивного периода и замедляло развитие спонтанной гиперплазии и опухолей гипофиза. Немаловажную роль может играть влияние малых доз эстрогенов на возрастную динамику гормонально-метаболических изменений в организме.

Антидиабетические средства. Антидиабетические бигуаниды (фенформин, буформин, метформин) наряду с гипогликемическим действием обладают также способностью улучшать утилизацию глюкозы в тканях, снижать использование организмом жирных кислот в качестве энергетического субстрата, угнетать неоглюкогенез, снижать его биосинтез, снижать концентрацию в крови холестерина, триглицеридов и инсулина, а также биосинтез холестерина, и кроме того, уменьшать массу тела [49]. Эти свойства антидиабетических бигуанидов, а также их способность устранять явления метаболической иммунодепрессии, послужили основанием для использования их в качестве геропротекторов в онкологической клинике для

нормализации некоторых нарушений обмена, свойственных онкологическим больным [10].

В серии исследований нами было изучено влияние антидиабетических бигуанидов фенформина и буформина на продолжительность жизни и развитие спонтанных и индуцированных опухолей у крыс и мышей. В опытах на самках крыс буформин или фенформин вводили, начиная с 3,5-месячного возраста до естественной гибели животных. В возрасте 16-18 мес у 38 % контрольных животных были выявлены нарушения эстральной функции, а у получавших буформин - лишь в 9 % случаев. Под влиянием буформина на 9% увеличивалась средняя продолжительность жизни крыс ($p < 0,005$) и в 1,6 раза снизилась кумулятивная частота развития спонтанных опухолей. Почти в 2 раза под его влиянием уменьшилась множественность развития спонтанных новообразований. Фенформин не увеличивал средней продолжительности жизни крыс, но на 3 мес увеличил ее максимальную продолжительность. При этом, в 1,3 раза снизилась по сравнению с контролем кумулятивная частота спонтанных опухолей и в 2 раза - коэффициент их множественности. При длительном введении фенформина самкам мышей линии СЗН/Sp средняя продолжительность их жизни увеличилась на 24 %, а максимальная - на 26 %. У мышей, получавших фенформин, частота спонтанных опухолей снизилась в 4 раза и увеличился их латентный период. В этом опыте наряду с фенформином был изучен эффект ДОФА, дифенина и янтарной кислоты. Наиболее эффективным оказался фенформин.

Таким образом, в опытах на крысах и мышах нами выявлен геропротекторный эффект антидиабетических бигуанидов, сопровождавшийся снижением частоты развития спонтанных опухолей. На различных моделях химического и радиационного канцерогенеза установлено, что фенформин и буформин тормозят развитие опухолей различного гистогенеза и локализаций. Этот эффект проявлялся не только в

снижении частоты опухолей, но и в увеличении латентного периода их развития. Применения пиколината хрома, который увеличивает чувствительность тканей, прежде всего гипоталамуса, к инсулину, существенно увеличивало продолжительность жизни крыс и препятствовало развитию возрастной патологии [41]. Данные литературы и результаты наших исследований свидетельствуют о перспективности использования антидиабетических бигуанидов как для профилактики и лечения опухолей, так и в качестве геропротекторов.

Иммуномодуляторы. О перспективности использования иммуномодуляторов в качестве геропротекторов свидетельствует, в частности, результаты эксперимента, в котором показано, что у аллофенных (генетически химерных) мышей C57BL/6J - A/J, исходные линии которых различаются по продолжительности жизни, изозимному составу глюкозофосфат изомеразы и H2 гаплотипу лимфоцитов (как маркеров), общая продолжительность жизни была прямо пропорциональна проценту лимфоцитов в периферической крови от долго живущих предков. Имеются данные о влиянии ряда иммуностимуляторов на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей, таких как левамизол, БЦЖ, бестатин. В опытах на мышах с высокой частотой спонтанных лейкозов длительное введение БЦЖ увеличивало продолжительность их жизни, однако, частота лейкозов при этом не изменялась. В других работах применение БЦЖ привело к снижению частоты спонтанных лейкозов и опухолей молочной железы, увеличению их латентного периода и продолжительности жизни мышей .

Левамизол, обладающий способностью восстанавливать иммунные функции у старых мышей, а также иммуностимулятор бестатин увеличивали продолжительность жизни гибридных мышей и снижали у них частоту развития спонтанных опухолей. Иммуномодификаторы азимексон и

тафцин снижали частоту спонтанных опухолей у самок мышей линии C57BL/6.

В последние годы было показано, что различные пептидные гормоны тимуса способны улучшить гуморальный и клеточный иммунитет у старых животных. При изучении влияния одного из полипептидных препаратов тимуса тималина, полученного и охарактеризованного В.Г.Морозовым и В.Х.Хавинсоном [12], на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей линии C3H/Sn, оценивался эффект эпиталамина и полипептидного препарата, полученного из переднего гипоталамуса крупного рогатого скота. Было обнаружено, что препарат тимуса на 20 % увеличивает среднюю продолжительность жизни мышей и на 2,5 мес - максимальную ее продолжительность. В то же время, при введении пептидов из переднего гипоталамуса на 1 мес уменьшилась средняя и почти на 2,5 мес максимальная продолжительность жизни мышей. Введение тималина как и эпиталамина значительно снижало относительную частоту возникновения новообразований. Наиболее существенно под влиянием тималина снизилась частота спонтанных опухолей молочной железы (в 2,6 раза). Применение препаратов тимуса и эпифиза задерживало возрастное снижение клеточного иммунитета у мышей. Синтетический диптид тимуса тимоген обладал отчетливым геропротекторным эффектом и при этом снижал частоту развития спонтанных опухолей у крыс .

Синтетический дипептид тимуса вилон (L-Lys-L-Glu) также оказывал геропротекторный эффект в опытах на мышах [3]. Применение вилона повышало физическую активность и выносливость мышей, снижало температуру их тела, увеличивало продолжительность жизни животных и угнетало развитие у них спонтанных опухолей. Длительное введение вилона не оказало никакого неблагоприятного влияния на развитие животных. Полученные данные свидетельствуют о безопасности хронического применения вилона и позволяют рекомендовать его для применения в

клинической практике в качестве геропротектора и средства предупреждения развития возрастной патологии.

Таким образом, хотя имеющихся данных о влиянии иммуномодуляторов на продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез относительно немного, эта проблема важна и необходимо продолжать исследования этого важного в теоретическом отношении вопроса.

Энтеросорбенты. Экспериментальные данные свидетельствуют об отчетливом увеличении средней продолжительности жизни и замедлении скорости старения крыс, которым с кормом давали углеродный энтеросорбент [17]. Введение с кормом волокнистого угольного сорбента аквалена, отличающегося способностью эффективно связывать соли тяжелых металлов, канцерогенные полициклические ароматические углеводороды и нитрозосоединения, увеличивало выживаемость мышей и угнетало развитие у них спонтанных опухолей. Принимая во внимание данные о снижающем риск развития рака действии пищевых волокон в диете, обладающих, в частности, свойствами энтеросорбентов, можно ожидать, что энтеросорбенты могут оказаться перспективным геропротекторным и антиканцерогенным средством.

Адаптогены - вещества, которые создают в организме состояние неспецифической сопротивляемости к неблагоприятным факторам внешней среды и оказывают антистрессорный эффект. Среди наиболее изученных адаптогенов следует прежде всего упомянуть препараты женьшеня и элеутерококка. Учитывая адаптогенные свойства женьшеня и элеутерококка и их способность защищать и активировать генетический аппарат клетки и влиять на нейроэндокринную систему, было высказано предположение, что эти препараты могут быть использованы в качестве геропротекторов. При длительном введении самцам крыс экстрактов элеутерококка и женьшеня продолжительность жизни животных, оцененная по времени 50 %

гибели животных, увеличилась, соответственно, на 21,1 и 16,5 % ($p < 0,05$). У мышей линии LACa экстракт корня женьшеня не увеличивал средней продолжительности жизни при введении с 8-й или 52-й недели жизни. Вместе с тем, как у самцов, так и у самок, получавших женьшень с 52-й недели жизни, увеличилась максимальная ее длительность соответственно на 12 и 14 недель по сравнению с контролем. Авторы не приводят данных о влиянии препаратов на развитие спонтанных опухолей. А.Н.Стуков (1965) исследовал влияние элеутерококка на возникновение спонтанного лейкоза у мышей линии АКР. Мыши подопытной группы, начиная с одномесячного возраста, ежедневно в течение 9 мес получали с питьевой водой жидкий экстракт элеутерококка. В подопытной группе спонтанный лейкоз развился в 57 % случаев и в 73% - у контрольных животных. В последние годы на фармацевтическом рынке появилось много препаратов растительного происхождения с адаптогенным действием, которые предлагаются в качестве геропротекторов. Следует подчеркнуть, что имеющихся данных явно недостаточно для суждения как о влиянии адаптогенов на продолжительность жизни, так и на развитие спонтанных опухолей. Вместе с тем, заслуживают внимания данные о способности элеутерококка и женьшеня тормозить развитие перевиваемых и индуцированных химическими канцерогенами опухолей и ослаблять их способность к метастазированию, а также о прямом антиоксидантном эффекте элеутерококка [4].

Из других парепаратов, влияющих на продолжительность жизни представляет интерес прокаин (геровитал). В опытах на крысах было выявлено некоторое увеличение средней продолжительности жизни самцов, но не самок. Авторы указывают на уменьшение (недостовверное) частоты развития спонтанных опухолей у животных, получавших этот препарат. Механизм действия прокаина на продолжительность жизни остается

неясным, однако представляют интерес данные о его слабом торможении активности монооксидазы в мозге.

Имеются сведения об успешном использовании в качестве геропротекторов ингибиторов биосинтеза белка, в частности, оливомицина. Оливомицин избирательно подавляет ДНК-зависимый синтез РНК, ингибируя РНК-полимеразную реакцию. Кроме того, оливомицин обладает свойствами комплексонов, связывая ионы некоторых металлов. Под влиянием препарата на 15,4 % увеличивалась средняя и на 23 % - максимальная продолжительность жизни крыс. При этом существенно снижалось содержание липидов в сыворотке крови и тканях организма, замедлялось, а иногда и устранялось наступление возрастных изменений ряда важных функциональных и структурных показателей. Авторы не приводят данных о влиянии оливомицина на возникновение спонтанных опухолей.

С другой стороны, стимуляция белкового обмена с помощью хронического внутрибрюшинного введения мышам СВА полиадениловой кислоты (поли (А)) также приводила к замедлению некоторых старческих проявлений. Однако у мышей, получавших поли(А), несколько возросла смертность в зрелом возрасте, увеличивалась частота и сокращался латентный период развития гепатоцеллюлярных карцином и амилоидоза.

Леупептин, полученный из культуры различных штаммов *Actinomyses*, добавляли в рацион (0,1 %) самцов и самок мышей линии А, начиная с 3-недельного возраста [2]. Опыт был закончен через 480 дней. До этого срока дожили 83 % контрольных и 92 % подопытных мышей. Однако кривая выживаемости подопытных мышей носила более прямоугольный характер, чем в контроле. Частота спонтанных опухолей печени у самцов, получавших с кормом леупептин, была существенно большей, чем в контроле, тогда как частота опухолей легких под влиянием препарата не изменялась. У крыс, подвергавшихся воздействию окиси трития в малой

дозе (0,37 x 10⁴ Бк на 1 г массы в сут в течение 3 мес), было отмечено увеличение средней продолжительности жизни (на 12,5 %). Но при этом в 2,2 раза увеличилась частота развития злокачественных опухолей .

В работах, сообщающих об увеличении продолжительности жизни животных при применении стабилизаторов биомембран диметиламиноэтанола и меклофеноксата, отсутствуют данные о влиянии этих препаратов на развитие спонтанных опухолей. Имеются данные о том, что умеренные физические тренировки или мягкий стресс увеличивают продолжительность жизни животных. Регулярные физические нагрузки тормозили канцерогенез в молочной железе и в кишечнике, тогда как тяжелые упражнения стимулировали развитие опухолей молочной железы крыс и увеличивали смертность курящих мужчин и женщин [2].

4. Методы определения биологического возраста

Наиболее полно отражена классификация методов определения биологического возраста Л.М. Белозеровой (1999 г.). По периодам онтогенеза методы классифицируются следующим образом:

1.1 Период развития:

1.1.1 метод развития половых признаков (1929),

1.1.2 метод скелетной зрелости (1936),

1.1.3 метод зубной зрелости (1966).

1.2 Периоды зрелости и старения:

1.2.1 метод Дамона (1972) - по состоянию волос, динамометрии кисти и данным антропометрии,

1.2.2 метод Диркена (1972) - по параметрам зрения, слуха, распознавания символов, внимания, способности к классификациям, форсированного объема выдоха и адаптации (величине максимальной работоспособности, систолическому артериальному давлению, частоте сердечных сокращений, поглощению кислорода на высоте нагрузки),

1.2.3 метод Моргана (1977) - по показателям артериального давления, слуха, зрения, теппинг-тесту, зубным индексам,

1.2.4 метод Вебстера I (1976) - по содержанию мочевины в крови, холестерина в плазме, сывороточного кальция, форсированному объему выдоха, систолическому артериальному давлению, скорости оседания эритроцитов,

1.2.5 метод Вебстера II (1985) - по параметрам жизненной емкости легких, систолического артериального давления, содержанию мочевины в крови, холестерина в плазме сывороточного кальция,

1.2.6 метод Фурукавы (1975)- по показателям артериального давления, роста, массы тела, жизненной емкости легких, динамометрии кисти, гибкости туловища, фенолсульффталеиновому тесту, состоянию зрения, теппинг-тесту, частоте сердечных сокращений после пробы Мастера,

1.2.7 метод Фонда научных исследований радиации (1978) - по состоянию слуха и зрения, динамометрии кисти, эластичности кожи, вибрационной чувствительности, времени реакции,

1.2.8 метод Суоминена (1978) - по показателям жизненной емкости легких, систолического артериального давления, вибрационной чувствительности, символ-цифрового теста, слуха и максимального поглощения кислорода при физической нагрузке,

1.2.9 метод Кискинен (1981) - по параметрам вибрационной чувствительности, жизненной емкости легких, пульсового давления, динамометрии кисти, времени реакции, точности мелких движений, состояния слуха,

1.2.10 метод Боркана (1982) - по содержанию гемоглобина, клиренсу креатинина, форсированному выдоху, систолическому артериальному давлению, динамометрии кисти, теппинг-тесту,

1.2.11 метод Накамуры I (1982) - по содержанию гемоглобина, альбумина, сывороточного холестерина, мочевины крови, глютамин-

пируват-трансаминазы, глюкозы при сахарной нагрузке, форсированной жизненной емкости легких, систолическому артериальному давлению, состоянию зрения,

1.2.12 метод Накамуры II (1984) - по максимальному поглощению кислорода, максимальной вентиляции легких, их соотношению, частоте сердечных сокращений во время максимальной физической нагрузки и после нее,

1.2.13 метод Дубиной-Минца (1984) - по динамометрии кисти, вибрационной чувствительности, кратковременной памяти,

1.2.14 метод Войтенко-Токаря (1984) - по систолическому артериальному давлению, скорости распространения пульсовой волны, жизненной емкости легких, состоянию зрения, слуха, статической балансировке, массе тела, тесту распознавания символов, тесту лимфоцитарной бласттрансформации,

1.2.15 метод Института геронтологии АМН СССР (1984) - по показателям артериального давления, продолжительности задержки дыхания на вдохе и выдохе, жизненной емкости легких, массе тела, состоянию слуха и зрения, статической балансировке, скорости распространения пульсовой волны по артериям эластичного и мышечного типа и их соотношению, электрокардиографическим показателям, субъективной оценке здоровья, символ-цифровому тесту,

1.2.16 метод физической работоспособности (1993) - по субмаксимальной физической работоспособности; частоте сердечных сокращений, систолическому и диастолическому артериальному давлению на высоте нагрузки,

1.2.17 метод умственной работоспособности (1993) - по показателям кратковременной памяти, психической продуктивности, мышления и внимания,

1.2.18 метод физической и умственной работоспособности (1993) - по совокупности показателей двух предыдущих методов,

1.2.19 метод биоэлектрической активности головного мозга (1998) - по параметрам характеристик основных биоритмов в компьютерной электроэнцефалографии.

1.3 Периоды развития, зрелости и старения:

1.3.1 метод физической работоспособности (1993) - по субмаксимальной физической работоспособности; частоте сердечных сокращений, систолическому и диастолическому артериальному давлению на высоте нагрузки.

2. По набору маркеров

2.1 Анатомические маркеры:

2.1.1 метод развития половых признаков,

2.1.2 метод скелетной зрелости,

2.1.3 метод зубной зрелости.

2.2 Физиологические маркеры:

2.2.1 метод Диркена,

2.2.2 метод Фонда научных исследований радиации,

2.2.3 метод Суоминена,

2.2.4 метод Кискинен,

2.2.5 метод Накамуры II,

2.2.6 метод Дубиной-Минца,

2.2.7 метод Института геронтологии,

2.2.8 метод физической работоспособности,

2.2.9 метод умственной работоспособности,

2.2.10 метод физической и умственной работоспособности,

2.2.11 метод биоэлектрической активности головного мозга.

2.3. Анатомические и физиологические маркеры:

2.3.1 метод Дамона

2.4. Физиологические и биохимические маркеры:

2.4.1 метод Моргана,

2.4.2 метод Боркана,

2.4.3 метод Вебстера I,

2.4.4 метод Вебстера II,

2.4.5 метод Фурукавы,

2.4.6 метод Накамуры I

2.5. Физиологические и иммунологические маркеры:

2.5.1 метод Войтенко-Токаря,

3. По включению маркеров, отражающих адаптационные возможности организма.

3.1. Использование функциональных проб в виде физических нагрузок:

3.1.1 метод Диркена,

3.1.2 метод Фурукавы,

3.1.3 метод Суоминена,

3.1.4 метод Накамуры II,

3.1.5 метод физической работоспособности,

3.1.6 метод физической и умственной работоспособности.

3.2. Использование функциональной пробы в виде сахарной кривой после нагрузки сахаром:

3.2.1 метод Накамуры I.

3.3. Исследования маркеров в состоянии покоя:

3.3.1 метод Дамона,

3.3.2 метод Моргана,

3.3.3 метод Вебстера I,

3.3.4 метод Вебстера II,

3.3.5 метод Фонда научных исследований радиации,

3.3.6 метод Кискинен,

- 3.3.7 метод Боркана,
- 3.3.8 метод Дубиной-Минца,
- 3.3.9 метод Войтенко-Токаря,
- 3.3.10 метод Института геронтологии,
- 3.3.11 метод умственной работоспособности,
- 3.3.12 метод биоэлектрической активности головного мозга.

В наших исследованиях мы предпочитаем использовать методы, на наш взгляд наиболее отражающие не только суммарный показатель биологического возраста, но и позволяющие оценить составляющие этого показателя, а именно биологический возраст, а точнее сказать, степень износа органов и систем, обеспечивающих жизненно важные функции организма. Среди методов оценки биологического возраста мы отдавали предпочтение методу линейной регрессии, включающий в себя набор тестов для определения биологического возраста

комплексно оценивали следующие показатели [13]:

1. Систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление
(САД, ДАД, ПАД), мм. рт. ст.
2. Скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа
(СПВм) на участке сонная – бедренная артерия.
3. Скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа (СПВэ) на участке сонная — лучевая артерия.
4. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), мл.
5. Время задержки дыхания (ЗД) на выдохе, с.
6. Аккомодация хрусталика по расстоянию ближней точки зрения (А),

диоптрии.

7. Слуховой порог (СП) при 4000 Гц, Дб.

8. Статическая балансировка (СБ) на левой ноге, сек.

9. Масса тела (МТ), кг.

10. Самооценка здоровья (СОЗ) — количество неблагоприятных

ответов на

29 вопросов стандартной анкеты.

11. Символьно-цифровой тест Векслера (ТВ) — число правильно заполненных ячеек за 90 секунд.[11].

12. Рост, см.

Скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного и эластического типа рассчитывали по формуле, предложенной Е.Б.

Бабским

и В.Л. Карпманом [12]:

$СПВ_{\text{э}} = 0,1 * KB + 4KB + 380$; $СПВ_{\text{м}} = 8 * KB + 425$.

Биологический возраст мужчин определяли:

$БВ = 58,873 + 0,18 * САД - 0,073 * ДАД - 0,141 * ПАД - 0,262 * СПВ_{\text{э}} + 0,646 * СПВ_{\text{м}} - 0,001 * ЖЕЛ + 0,005 * ЗД - 1,881 * А + 0,189 * СП - 0,026 * СБ - 0,107 * МТ + 0,320 * СОЗ - 0,327 * ТВ$;

Биологический возраст женщин определяли:

$БВ = 16,271 + 0,280 * САД - 0,193 * ДАД - 0,105 * ПАД + 0,125 * СПВ_{\text{э}}$

+

$1,202 * СПВ_{\text{м}} - 0,003 * ЖЕЛ - 0,065 * ЗД - 0,621 * А + 0,277 * СП - 0,07 * СБ + 0,207 * МТ + 0,039 * СОЗ - 0,152 * ТВ$

Должный биологический возраст рассчитывали по формуле:

для мужчин: $ДБВ = 0,863 * KB + 6,85$;

для женщин: $ДБВ = 0,706 * KB + 12,1$.

На его основе Национальным геронтологическим центром России разработан метод исследования биологического возраста, включающий в

себя более детальную оценку жизненноважных функций организма. Это отечественная программа, позволяющая комплексно оценить целый ряд возрастных показателей, сравнить их с возрастными стандартами, сформировать заключение с подробными комментариями и гибко выбирать тесты, дополняя базовый набор диагностических мероприятий, а также создавать новые тесты и целые панели средств диагностики биовозраста.

Программа включает комплекс физиологических, психологических и биохимических тестов, позволяя оценить индивидуальный характер процесса старения.

В программу включен ряд диагностических тестов, использующих возможности стандартного компьютера и позволяющих оперативно проводить диагностику, не используя некоторые дорогостоящие приборы.

К менее затратным по времени и наличию дорогостоящего оборудования для проведения скрининга мы использовали метод Войтенко и Хаснулина, в основе которых лежит использование анамнестического и простейших антропометрических и гемодинамических исследований, а также исследование дыхательной и нервной систем.

Оценка БВ человека может существенно отличаться от возраста хронологического и позволяет оценить степень износа организма в зависимости от образа жизни, физической нагрузки и других факторов (2). Методом случайной выборки нами обследован 41 военнослужащий срочной службы и 34 студента мужского пола в возрасте от 18 до 23 лет. Средний календарный возраст военнослужащих составил $19,26 \pm 1,32$ лет, студентов – $18,9 \pm 1,9$ лет. Для определения БВ нами была использована комплексная методика, предложенная В. Г. Илющенко (1). Всего использовалось 14 параметров. При детальном исследовании батареи тестов выяснилось, что у студентов тесты, анализирующие БВ жизненноважных органов и систем, существенно не отличались от календарного возраста. В группе военнослужащих значительное повышение БВ возраста отмечено за счет

тестов, анализирующих состояние ЦНС. Это, вероятно, объясняется тем, что военнослужащие, в отличие от студентов находятся в условиях повышенной психоэмоциональной активности, адаптации организма к новым условиям окружающей среды. Реально предположить, что биологический возраст человека – показатель относительный. Необходим анализ БВ жизненно важных органов и систем с целью последующей коррекции не только БВ в целом, а в первую очередь функций органов и систем, находящихся в наибольшей степени напряжения и износа органов и систем, обеспечивающих жизненно-важные функции организма.

Литература

1. Абромович С.Г., Михалевич И.М./ Биологический возраст человека, сердечно-сосудистая система и скорость ее старения // Клиническая медицина — 2001 — Т. 79, № 75 — с. 30—32.

2. Анисимов В.Н. Средства профилактики преждевременного старения (гетеропротекторы) "Успехи геронтологии", 2000г., выпуск 4 стр. 275-277

3 Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю. и др. Влияние пептидных биорегуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и развитие новообразований у мышей // Успехи геронтологии. -2000.- Вып.4.-С. - 193

4 Биосоциальная модель формирования здоровья популяционных групп/ А.Н. Плакуев, Л.А. Заросликова, Г.Б. Дерягин, Н.Н. Сизюхина, А.Г. Лукашов, под. ред проф. А.Л. Санникова//Архангельск.2006. 291 с.

5 Башкирева А.С., Хавинсон В.Х. / Влияние биологического возраста на профессиональную работоспособность // Физиология человека — 2001 — Т. 27 — № 3 — с. 104—112.

6 Болдырев А.А. "Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине".- М.: Изд-во МГУ, 1998.-320 с .

7 Бурчинский С.Г., Дупленко Ю.К. Анализ современного состояния и перспектив развития геронтологических исследований (по результатам международной экспертизы) // Пробл. старения и долголетия.- 1994.- Т. 4.- С. 275-283.

8. Гаврилов Л.А, Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. 2-е изд.- М.: Наука, 1991.- 280 с.

9. Газиев А.И., Ушакова Т.Е., Подлуцкий А.Я. и др. Диетические антиоксиданты увеличивают продолжительность жизни мышей, снижают частоту мутаций и увеличивают экспрессию защитных генов // Успехи геронтологии.- 1997.- Т. 1.- С. 80-84.

10. Дильман В. М. Четыре модели медицины.- М.: Медицина, 1987. - 288 с.

11. Илющенко В.Г. / Современные подходы к оценке биологического возраста человека // Валеология — 2003 — № 3 — с.11—19.

12. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Руководство для врачей.- М., ГЭОТАР-Медиа,2008.-972с.

13. Парняков А.В., Куликов С.А. / Исследование интеллекта у взрослых: Метод Векслера, тест зрительной ретенции бентона — Архангельск — 2004 —с. 49.

14. Плакуев А.Н., Дурягина Р.В. Биологический возраст военнослужащих срочной службы.//Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2005. - №5. –С.

15. Плакуев А.Н., Хромова А.В.// Влияние массы тела на процессы старения у молодых людей/ Тезисы докладов. 20 съезд физиологического общества им.И.П.Павлова, 4-8 июня 2007 года.

16. Соловьев М.В. Эволюция геронтологии с точки зрения теории моделирования // Успехи геронтологии.- 1998.- Т. 2.- С. 11-19.

17. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути продления жизни.- Л.: Наука, 1988.- 248 с.

18. Apfeld J.,Kenyon C. Cell nonautonomy of *C.elegans* *daf-2* function in the regulation of diapause and life span // *Cell*.- 1998.- Vol. 95.0 P. 199-210.

19. Anisimov V.N. Age as a risk factor in multistage carcinogenesis // In: *Comprehensive Geriatric Oncology* / Balducci L., Ershler W.B., Lyman G., eds.- Amsterdam: Harwood Acad. Publ., 1998.- P.157-178.

20. Bartke A. Growth hormone and aging // *Endocrine*.-1998.-Vol. 8.- P.103-108.

21. Cefalu W.T., Wagner J.D., Wang Z.Q. et al. A study of caloric restriction and cardiovascular aging in cynomolgus monkeys (*Macaca fasciculata*) // *J. Gerontol*.- 1997.- Vol. 52.- P. B10-B19.

22. Casson P.R., Andersen R.N., Herrod H.G. Oral dehydroepiandrosterone in physiological doses modulated immune function in postmenopausal women // *Am. J. Obstet. Gynecol*.-1993.-169- P. 1536-1539.

23. Cutler R. Oxidative stress: its potential relevance to human disease and longevity determinants // *Age*.- 1995.- Vol. 18.- P. 91-96.

24. Finch C.E., Tanzi R.E. Genetics of aging // *Science*.- 1997.- Vol. 278.- P. 407-411.

25. Fabris N., Mocchegiani E., Muzzioli M., Provinciali M. Zinc, immunity and aging. In: Goldstein A.L., ed. *Biomedical Advances in Aging*. New York, London: Plenum Press, 1990- pp. 271-281.

26. Fabris N. Neuroendocrine-immune interactions: a theoretical approach of aging // Arch. Gerontol. Geriatr.- 1991.- Vol. 12.- P. 212-230.
27. Garfinkel L., Stellman S.D. Mortality by relative weight and exercise // Cancer.- 1988.-Vol. 62.- P. 1844-1850.
28. Globerson A.R., Abel E.I, Ren-Menahem D. Developmental aspects of T-lymphocytes in aging. In: Goldstein A.L., ed. Biomedical Advances in Aging. New York, London: Plenum Press, 1990, pp. 363-373.
29. Giustina A., Desenzani P., Bossoni S., Perini P. Growth hormone treatment in aging: state of the art and perspectives // Aging Clin. Exp. Res.- 1997.- Vol. 9 (Suppl to No. 4).- P. 73-74.
30. Hayflick L. How and why we age // Exp. Gerontol.- 1998.- Vo. 33.- P. 639-653.
31. Hockenbery D., Nunes G., Milliman C. et al. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death // Nature.- 1990.- Vol. 348.- P. 334-336.
32. Hollstein M., Shomer B., Greenblatt M. et al. Somatic mutations in the p53 gene of human tumors and cell lines: updated complication // Nucleic Acid. Res.- 1996.- Vol. 24.- P. 141-146.
33. Hadden J.W. Thymic endocrinology // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1998.- Vol. 840.- P. 352-358.
34. Heston W.E. Testing the antifertility drug Enovid for carcinogenesis in five strains of mice // J. Toxicol. Environ. Health.-1976.- Suppl. 1.- P. 257-266.184
35. Ivy G.O., Rick J.T., Murphy M.P. et al. Effects of L-deprenyl on manifestations of aging in the rat and dog // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1994.- Vol. 717.- P. 45-59.
36. Klemera P., Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. Mech Ageing Dev. 2005 Nov 26; [Epub ahead of print] PMID: 16318865 [PubMed - as supplied by publisher].

37. Kitani K., Kanai S., Carrillo M.C., Ivy G.H. (-)Deprenyl increases the life span as well as activities of superoxide dismutase and catalase but not of glutathione peroxidase in selective brain regions in Fisher rats // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1994.- Vol. 717.- P. 60-71.

38. Khansari D.H., Gustad T. Effect of long-term, low-dose growth hormone therapy on immune function and life expectancy of mice // Mech. Ageing Dev.- 1991.-Vol. 57.- P. 87-100.

39. Klemera P., Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age.Mech Ageing Dev. 2005 Nov 26; [Epub ahead of print] PMID: 16318865 [PubMed - as supplied by publisher]

40. Landfield P.W., Baskin R.K., Pilter T.A. Brain aging correlates: retardation by hormon-pharmacological treatments // Science.- 1981.-Vol. 214.- P. 581-584.

41. McCarty M.F. Longevity effect of chromium picolinate - 'rejuvenation' of hypothalamic function? // Medical Hypotheses.- 1994.- Vol. 43.- P. 253-265.

42. Moore M.A., Weber E., Thornton M., Bannasch P. Sex-dependent, tissue-specific opposing effects of dehydroepiandrosterone on initiation and modulation stages of liver and lung carcinogenesis induced by dihydroxy-di-n-propylnitrosamine in F344 rats // Carcinogenesis.- 1988.- Vol. 9.- P. 1507-1509.

43. Morales A.J., Nodan J.J., Nelson J.C., Yen S. Effect of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age // J. Clin. Endocrinol. Metab.-1994.- Vol. 78.- P. 1360-1367.

44. Mocchegiani E., Santarelli L., Tibaldi A. et al.. Presence of links between zinc and melatonin during the circadian cycle in old mice: effects on thymic endocrine activity and on the survival // J. Neuroimmunology.- 1998.- Vol. 86.- P. 111-122.

45. McCall M.R., Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? // *Free Radical Biol. Med.*- 1999.- Vol. 26.- P. 1034-1053.

46. Nyarady Z., Mormstad H., Olasz L., Szabo G. Age estimation of south-west Hungarian children using the modified Demirjian method. *Fogorv Sz.* 2005 Oct;98(5):193-8. Hungarian. PMID: 16315855 [PubMed - in process].

47. Orr W.C., Sohal R.S. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster* // *Science.* - 1994. - Vol. 263. - P. 1128-1130.

48. *Principles of Chemoprevention* / Ed. by B.S. Stewart, D. McGregor, P. Kleihues. (IARC Sci. Publ. No.139).- Lyon: IARC.- 1996.-332 p.

49. Parkes T.L., Elia A.J., Dickinson D. et al. Extension of *Drosophila* lifespan by overexpression of human SOD1 in motoneurons // *Nature Genetics.* - 1998.- Vol. 19.- P. 171-174.

50. . Parker G., Malhi G., Hadzi-Pavlovic D., Parker P. Sleeping in? The impact of age and depressive sub-type on hypersomnia. *J Affect Disord.* 2005 Dec 1; [Epub ahead of print] PMID: 16325918 [PubMed - as supplied by publisher].

51. *Pharmacology of Aging Process. Methods of Assessment and Potential Interventions* / Ed. by I. Zs-Nagy, D.Harman, K.Kitani. - Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1994.- Vol. 717.- 350 p.

52. Reiter R.J. Experimental observations related to the utility of melatonin in attenuating age-related diseases // *Успехи геронтологии.*- 1999.- Т. 3.- С.121-132.

53. Rudman D., Feller A.G., Nagraj H.S. et al. Effect of human growth hormone in men over 60 years old // *The New Engl. J. Med.*- 1990.- Vol. 323.- P.1-6.

54. Saito K., Yoshioka H., Cutler R.G. A spin trap, N-tert-butyl-alpha-phenylnitron, extends the life span of mice // *Biosci. Biotechnol. Biochem.*- 1998.- Vol. 62.- P. 792-794.

55. Stokkan K.-A., Rieter R.J., Nonaka K.O. et al. Food restriction retards aging of the pineal gland // *Brain Res.*- 1991.- Vol. 545.- P. 66-72.

56. Snibson K.J., Bhatha P.S., Hardy C.L. et al. High, persistent hepatocellular proliferation and apoptosis precede hepatocarcinogenesis in growth hormone transgenic mice // *Liver.*- 1999.-Vol. 19.- P. 242-252.

57. Yu B.P. *Modulation of Aging Processes by Dietary Restriction.* Boca Raton, FL.: CRC Press.- 1994.- 264 p.

58. Weng N., Palmer L.D., Levine B.L., Lane H.C., June C.H., Hodes R.J. Tales of tails: regulation of telomere length and telomerase activity during lymphocyte development, differentiation, activation, and aging // *Immunol. Reviews.*- 1997.- Vol. 160. - P. 43-54.

59. Walter C.A., Grabowski D.T., Street K.A. et al. Analysis and modulation of DNA repair in aging // *Mech. Ageing Dev.* - 1997. - Vol. 98. - P. 203-222.